



**Caracterización reproductiva, análisis genómico de
series de homocigosidad y genes asociados a
desórdenes genéticos en ganado Blanco Orejinegro
de Colombia**

SINDY LILIANA CAIVIO NASNER

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGÍA
PEREIRA 2020**



Caracterización reproductiva, análisis genómico de series de homocigosidad y genes asociados a desórdenes genéticos en ganado Blanco Orejinegro de Colombia

SINDY LILIANA CAIVIO NASNER

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de Magíster en:
Biología Molecular y Biotecnología.

DIRECTOR

JUAN CARLOS RINCÓN FLORÉZ

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGÍA
PEREIRA 2020**

“Science for me, gives a partial explanation of life.

*In so far as it goes, it is based on fact,
experience and experiment”*

Rosalind Franklin

Agradecimientos

Al profesor Juan Carlos Rincón Flórez, por su orientación y acompañamiento durante el proceso de formación y aprendizaje.

A los profesores Albeiro López Herrera, Luis Gabriel González Herrera y Juan Carlos González Corrales por su colaboración y aportes en el desarrollo de esta investigación.

A MINICIENCIAS por la financiación para el desarrollo del proyecto de investigación.

A la Universidad Tecnológica de Pereira y a la Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín, quienes ejecutaron el proyecto.

A mis compañeros y a todas las personas por su colaboración y apoyo en el desarrollo de esta investigación.

A los productores de ganado BON participantes por suministrar la información de sus hatos para elaborar este análisis.

Nota de aceptación:

FIRMA DEL JURADO 1

FIRMA DEL JURADO 2

Pereira, Junio 2020

Índice general

Resumen	VII
Abstract	X
Introducción	XII
Objetivos	XVII
0.1. Objetivo General	XVII
0.2. Objetivos Específicos	XVII
1. Caracterización del desempeño reproductivo en el ganado BON de Colombia y factores no genéticos asociados	1
1.1. Resumen	1
1.2. Introducción	2
1.3. Materiales y métodos	3
1.4. Resultados y discusión	6
1.5. Conclusiones	18
Referencias	18
2. Parámetros y tendencias genéticas para características reproductivas en el ganado Blanco Orejinegro (BON) de Colombia	24
2.1. Resumen	24
2.2. Introducción	25
2.3. Materiales y métodos	26
2.4. Resultados y discusión	30
2.5. Conclusiones	38
Referencias	40

3. Análisis de corridas de homocigosidad y endogamia genómica revelan selección reciente en el ganado Blanco Orejinegro (BON)	44
3.1. Resumen	44
3.2. Introducción	45
3.3. Materiales y métodos	47
3.4. Resultados y discusión	52
3.5. Conclusiones	69
Referencias	70
4. Frecuencia de desórdenes genéticos y de genes mayores de importancia productiva en ganado Blanco Orejinegro (BON) de Colombia	78
4.1. Resumen	78
4.2. Introducción	79
4.3. Materiales y Métodos	81
4.4. Resultados y discusión	83
4.5. Conclusiones	93
Referencias	95
Conclusiones y recomendaciones finales	101
Anexos	103

Índice de tablas

1.1. Modelos empleados para evaluar las características reproductivas Intervalo entre partos (IEP), edad al primer parto (EEP), duración de la gestación (DG) y número de partos máximo (NPmax) en ganado BON de Colombia con sus respectivos valores de AIC, BIC y R^2	8
2.1. Parámetros genéticos para características reproductivas en el ganado BON de Colombia y diferentes razas de ganado bovino.	32
3.1. Distribuciones del desequilibrio de ligamiento (r^2) y las series de homocigosidad	53
3.2. ROH statistics per animal. Standard Error (SE), Mean (Mb), Standard Deviation (SD), Min (Mb), Max (Mb), SROH (Mean genome length covered by ROH), NROH (Mean number of ROH), LROH (mean ROH length Mb) y FROH (Inbreeding coefficient) in BON cattle from Colombia.	58
3.3. Distribución de ROH en diferentes longitudes 1-4Mb, 4-8Mb, >8Mb y total en el genoma de ganado BON de Colombia	59
3.4. Coeficiente de endogamia del ganado BON de Colombia basado en el pedigrí completo (F_{PEDCOM}), en el pedigrí de animales genotipados (F_{PED}), en la matriz de relación genómica (F_{GRM}), en el exceso de homocigosidad (F_{HOM}) y en series de homocigosidad (F_{ROH}) en diferentes longitudes 1-4Mb, 4-8Mb y >8Mb.	61
4.1. Animales BON portadores de desórdenes genéticos	84
4.2. Frecuencias genotípicas de marcadores morfológicos y de adaptación en la población BON de Colombia	86
4.3. Frecuencias genotípicas de variantes mayores asociadas con características productivas y reproductivas la población BON de Colombia.	87
A1. Runs of homozygosity hotspots in genomic regions of Blanco Orejinegro (BON) cattle of Colombia	103

A2. . Runs of homozygosity (ROH) regions of Blanco Orejinegro (BON) cattle and annotations of quantitative trait loci (QTL) previously reported for several breeds	105
--	-----

Índice de figuras

1.1.	Cambios en el Intervalo Entre Partos (IEP) en vacas BON de Colombia, de acuerdo con el año de parto (A) y al número de parto (B).	10
1.2.	Cambios de la Edad al primer parto (EPP) en vacas BON de Colombia, de acuerdo con el año de nacimiento.	13
1.3.	Cambios en la duración de la gestación (DG) de vacas BON de Colombia de acuerdo con el año de parto (A) y el número de parto (B).	15
1.4.	Cambios en el número de partos máximo (NPmax) de acuerdo con el año de nacimiento en el ganado BON de Colombia.	17
2.1.	Coeficiente de endogamia (F) por pedigrí en el ganado BON de Colombia a través de 10 generaciones.	31
2.2.	Tendencias genética (izquierda) y fenotípica (derecha) por año para la característica IEP en hembras de la raza BON de Colombia.	33
2.3.	Tendencias genética (izquierda) y fenotípica (derecha) por año para la característica NPmax en hembras de la raza BON de Colombia.	34
2.4.	Diagrama de cajas y bigotes para la característica IEP en el ganado BON de Colombia de acuerdo a si presentaban ($F > 0$) o no endogamia ($F < 0$).	35
3.1.	A) Decrecimiento del desequilibrio de ligamiento (r^2) de acuerdo a la distancia distancias (kb); B) Proyección del Número efectivo (N_e) en la población BON basado en el LD hace 1000 generaciones hasta el presente.	55
3.2.	Distribución del coeficiente de endogamia del ganado BON basado en el pedigrí completo (F_{FPEDCOM}), en el pedigrí de animales genotipados (F_{PED}), en la matriz de relación genómica (F_{GRM}), en el exceso de homocigosidad (F_{HOM}) y en series de homocigosidad (F_{ROH}) a través d ellos años.	62
3.3.	Gráficos de dispersión (panel superior) y correlaciones (panel inferior) de coeficientes de endogamia (F), F_{PED} (basado en el pedigrí animales genotipados), F_{GRM} (basado en la diagonal de la matriz de relación genómica), F_{HOM} (basado en el exceso de SNP en homocigotos), F_{ROH} (basado en ROH).	64

3.4. Analisis del coeficiente de endogamia de población BON basado en ROH A) por region y B) por sexo.	66
3.5. Genoma del ganado BON, considerando la frecuencia de regiones ROH compartidas entre los individuos (Eje y), indicando posibles señales de selección.	68

Resumen

El ganado Blanco Orejinegro (BON) es un recurso criollo importante que cuenta con más de 500 años de adaptación al trópico montañoso de Colombia. Sin embargo, existe un desconocimiento de las bondades y la historia genética de la población. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron i) Caracterizar el intervalo entre partos (IEP), edad al primer parto (EPP), número de partos máximo (NPmax) y duración de la gestación (DG) e identificar un modelo lineal que explique la variabilidad y los factores no genéticos asociados a cada característica, ii) Estimar parámetros y tendencias genéticas para IEP, EPP, DG y NPmax, iii) Estimar los niveles de desequilibrio de ligamiento (LD), el número efectivo (Ne), el coeficiente de endogamia genómico (F) por corridas de homocigosidad (F_{ROH}), matriz de relación genómica (F_{GRM}), exceso de homocigotos (F_{HOM}) e información del pedigrí completo e incompleto ($F_{PEDCOMP}$, F_{PED}) y caracterizar las series de homocigosidad (ROH) y iv) Determinar las frecuencias genotípicas para marcadores asociados a desórdenes genéticos, variantes de importancia en la producción y el color en el ganado BON. Para ello se utilizó información de genealogía de 7799 animales de 14 hatos, de los cuales se tomaron registros reproductivos para las características IEP (n=4005), EPP (n=1237), NPmax (n=437) y DG (n=102), se evaluaron diferentes modelos lineales para cada característica mediante el software R. Se formaron grupos contemporáneos (GC), conformados por la concatenación de hato, año y época de nacimiento de acuerdo con la característica. Mediante el programa MTDFREML, se estimaron los componentes de varianza, heredabilidad (h^2), repetibilidad (rep), valores genéticos (VG), además del coeficiente de endogamia (F) en la población. Para el análisis genómico, se genotiparon 419 animales BON, 70 con el chip GGP Bovine 150K y 349 con GGP Bovine 50K, 20 animales se agregaron a los genotipos por imputación. Las estimaciones de LD, segmentos ROH, F_{ROH} y F_{HOM} se realizaron con el programa PLINK v1.90 y R. El Ne mediante SNeP v1.1, F_{GRM} se estimó con la matriz G y $F_{PEDCOMP}$ y F_{PED} se estimaron con el programa MTDFNRML. Por último, Las frecuencias genotípicas fueron calculadas con el Software R y la mutación de la enfermedad se identificó mediante la herramienta OMIA.

Los Resultados mostraron que la media para IEP fue 468.06 ± 109.65 días, para EPP 1108 ± 160.23 días, para DG 282.17 ± 11.07 días y para NPmax 7.93 ± 3.10 . El mejor modelo para IEP tuvo un $R^2=40.1\%$, para EPP fue $R^2=38.7\%$, para DG

fue $R^2=23.3\%$ y para NPmax fue $R^2=43.1\%$. El F medio calculado mediante el programa MTDFNRML fue de $4.41\%+0.06$. La h^2 para el IEP fue 0.11 ± 0.03 con una repetibilidad de 0.15 ± 0.04 ; para el NPmax la h^2 fue 0.87 ± 0.79 ; para EPP la h^2 fue 0.00 ± 0.05 , y para DG la h^2 fue 0.00 ± 0.08 . La tendencia genética para IEP y Npmax fue -0.01 días/año. Finalmente, para IEP se evidenció depresión endogámica, aumentando 0.43 días de IEP por un incremento en la endogamia del 1%, lo cual tiene implicaciones en la conservación y mantenimiento de la raza, por lo que se procedió a hacer un análisis más riguroso de la diversidad y la endogamia. De acuerdo a la evaluación molecular, el promedio de LD como r^2 a 1 Mb fue 0.17 ($r^2 > 0.30$ a una distancia de 77.40 kb), el N_e fue 291 ± 1 . Se identificaron 11,261 segmentos homocigotos con una media de 25.65 ROH/Animal y se observó que el 7.82% del genoma de la población BON era autocigótico. La mayor parte del genoma estuvo cubierto por ROH largos ($ROH_{>8\text{ Mb}}=5.03\%$), indicando una importante selección reciente. El coeficiente de endogamia promedio para F_{PEDCOM} , F_{PED} , F_{GRM} , F_{HOM} y F_{ROH} fue de 4.41%, 2.56%, 3.37%, 3.32% y 7.74%, respectivamente. La mayor correlación entre las diferentes metodologías fue: 0.95 ($F_{PED}-F_{ROH}$) y la menor 0.28 ($F_{GRM}-F_{HOM}$). Se encontró que los ROH hotspots (frecuencia > 0.25) albergan genes relacionados con adaptación a la radiación (*RAD18*, *MC1R*, *RHBDD1*, *SLC1A3*), con la respuesta inmune (*IL7R*, *DROSHA*, *KITLG*) y con procesos reproductivos (*PRLR*, *AGFG1*, *KITLG*, *RHBDD1*), características que se resaltan como las principales bondades del ganado BON. Finalmente, se evidenció la presencia de 9 desórdenes genéticos en la población BON pero en muy bajas frecuencias de 0.24 a 2.39%, como BLAD (deficiencia de la adhesión de leucocitos bovino), DUMPS (monofosfato sintasa), Citrulinemia, Sindactilia, CMD2 (distonía muscular congénita 2), Pompes (enfermedad de almacenamiento de glucógeno II), WS (síndrome de Weaver), EB (epidermolisis ampollosa), HH1 (haplotipo de Holstein 1), AH1 (haplotipo de Ayrshire 1). Genes de importancia para el color como *TYR* (tirosinasa), *TYR1* (proteína relacionada con la tirosinasa), *MC1R* (color de capa roja negra), *PMEL* (silver dilutor) y marcadores asociados a la producción y calidad de la leche como β -lactoglobulin, Kappa Casein C y Yellow Fat. En conclusión, en este trabajo se observó una variabilidad importante, buena longevidad y capacidad reproductiva en el ganado BON, además se observó una influencia ambiental importante en los parámetros reproductivos. La evaluación genómica reveló buena diversidad en la población para desarrollar programas de mejoramiento genético, se evidenciaron genes asociados a las bondades de la raza, para

lo cual también es importante el control de los portadores de desórdenes genéticos, la presencia de estos desórdenes genéticos podría explicarse por la introgresión de razas comerciales.

Palabras claves: anomalías genéticas, autocigosidad, coeficiente de consanguinidad, evaluación genética, ganado criollo, series ROH.

Abstract

The Blanco Orejinegro cattle (BON) is an important creole resource and have more than 500 years of adaptation to the mountainous tropics of Colombia. However, there is a lack of knowledge about the benefits and genetic history of the population. Therefore, the objectives of this study were i) Characterize the interval between calving (IBC), age at first calving (AFC), maximum number of calving (NCmax) duration of Gestation (DG) and to identify a linear model that explain the variability and non-genetic factors associated with each characteristic, ii) Estimate parameters and genetic trends for IBC, AFC, NCmax, and DG, iii) Estimate linkage disequilibrium levels (LD), effective number (Ne), genomic inbreeding coefficient (F) for runs of homozygosity (F_{ROH}), genomic relationship matrix (F_{GRM}), excess homozygotes (F_{HOM}) and complete and incomplete pedigree information ($F_{PEDCOMP}$, F_{PED}) and characterize the runs of homozygosity (ROH) and iv) Determine the genotypic frequencies for markers associated with genetic disorders, important variants in production and color in BON cattle. For this study, were used genealogy of 7799 animals of 14 herds, which information reproductive for the parameters IBC ($n = 4005$), AFC ($n = 1237$), NCmax ($n = 437$) and DG ($n = 102$), different linear models were evaluated for each characteristic using the R software. Contemporary groups (GC) were formed herd, year and calving season, according to the characteristic. Using the MTDFREML program, the components of variance, heritability (h^2), repeatability (rep), genetic values (GV), in addition to the inbreeding coefficient (F) in the population were estimated. For genomic analysis, 419 BON animals were genotyped, 70 with the GGP Bovine 150K chip and 349 with GGP Bovine 50K, 20 animals were added to the genotypes by imputation. The estimations of LD, segments ROH, F_{ROH} and F_{HOM} were estimated with the PLINK v1.90 and R. El Ne using SNeP v1.1 program, and the G matrix with PreGSf90. $F_{PEDCOMP}$ and F_{PED} were estimated using the MTDFNRM program. Finally, genotypic frequencies were calculated with Software R and the disease mutation was identified using the OMIA tool.

The results observed was to mean for IBC was 468.06 ± 109.65 days, for AFC 1108 ± 160.23 days, for DG 282.17 ± 11.07 days and for NCmax 7.93 ± 3.10 . The best model for IBC had a $R^2 = 40.1\%$, for AFC $R^2 = 38.7\%$, for DG $R^2 = 23.3\%$ and for NCmax $R^2 = 43.1\%$. An average F of $4.41\% + 0.06$ was observed. The h^2 for the IBC was 0.11 ± 0.03 with a repeatability of 0.15 ± 0.04 ; for the NCmax the h^2 was

0.87±0.79; for AFC the h^2 was 0.00± 0.05, and for DG the h^2 was 0.00± 0.08. The genetic trend for IBC and NCmax was -0.01 days/year. Finally, for IBC, inbreeding depression was evidenced, increasing the IBC with the increase of inbreeding, which has implications in the conservation and maintenance of the breed, for which reason a more rigorous analysis of diversity and inbreeding was carried out. According to the molecular evaluation, the average LD as r^2 at 1 Mb was 0.17 ($r^2 > 0.30$ at a distance of 77.40 kb), the N_e was 291±1. . A total of 11,261 homozygous segments with a mean of 25.65 ROH/Animal were identified and it was observed that 7.82 % of the genome of the BON population was autozygotic . Most of the genome was covered by long ROHs ($ROH_1 > 8 \text{ Mb} = 5.03 \%$), indicating an important recent selection. The average inbreeding coefficient for F_{PEDCOM} , F_{PED} , F_{GRM} , F_{HOM} , and F_{ROH} was 4.41 %, 2.56 %, 3.37 %, 3.32 % and 7.74 %, respectively. The highest correlation between the different methodologies was: 0.95 ($F_{PED}-F_{ROH}$) and the lowest 0.28 ($F_{GRM}-F_{HOM}$). ROH hotspots (frequency > 0.25) were found to correspond to genes related to radiation adaptation (*RAD18*, *MC1R*, *RHBDD1*, *SLC1A3*), with the immune response (*IL7R*, *DROSHA*, *KITLG*) and with reproductive processes (*PRLR*, *AGFG1*, *KITLG*, *RHBDD1*), characteristics that stand out as the main benefits of BON cattle. Finally, the presence of 9 genetic disorders was evidenced in the BON population but at very low frequencies of 0.24 to 2.39 %, such as BLAD (bovine leukocyte adhesion deficiency), DUMPS (monophosphate synthase), Citrullinemia , Syndactyly, CMD2 (congenital muscular dystonia 2), Pompes (glycogen storage disease II), WS (weaver syndrome), EB (epidermolysis bullosa), HH1 (Holstein 1 haplotype), AH1 (Ayrshire 1 haplotype). Genes of importance for color such as *TYR* (tyrosinase), *TYR1* (protein related to tyrosinase), *MC1R* (color of black red coat), *PMEL* (silver dilutor) and markers associated with milk production and quality such as β -lactoglobulin, Kappa Casein C and Yellow Fat. In conclusion, in this work, significant variability, good longevity and reproductive capacity were observed in BON cattle, and an important environmental influence was observed on reproductive parameters. The genomic evaluation revealed good diversity in the population to develop genetic improvement programs, genes associated with the benefits of the race were evident, for which the control of carriers of genetic disorders is also important, the presence of these diseases could be explained by the introgression of commercial breeds.

Keywords: genetic disorder, autozygosity, inbreeding coefficient, genetic evaluation, creole cattle, ROH.

Introducción

El ganado Blanco Orejinegro (BON), cuyo nombre se atribuye a sus características fenotípicas, ya que posee pelaje corto de color blanco sobre piel negra y las orejas y el tercio medio de las extremidades son de color negro [5, 9] pertenece a una de las 8 razas criollas colombianas, descendiente del ganado originario de las islas Gomeras de España, traídas en el segundo viaje de Cristóbal Colón (1493). [13] El ganado BON es una raza de montaña, que evolucionó en las laderas de los Andes colombianos y cuenta con más de 500 años de adaptación a las variadas condiciones medioambientales del país [6].

Los animales BON se caracterizan por ser dóciles, rústicos, resistentes a algunas enfermedades y parásitos [2, 9, 10] y presenta buenos parámetros reproductivos como son alta fertilidad, facilidad al parto, buena habilidad materna y longevidad, lo cual representa un efecto importante en los costos de producción y constituye una ventaja adaptativa frente al ganado foráneo [9]. A pesar de la importancia de este recurso criollo, en general existe un desconocimiento de las bondades de esta raza. La llegada de razas especializadas llevó al apareamiento de estos animales foráneos con los criollos, buscando obtener mejores índices productivos, pero olvidando el proceso de adaptación y resistencia que presentaba este ganado criollo. Por ese motivo, el ganado BON disminuyó su población drásticamente, y se cree que hoy se encuentra “Vulnerable” a la extinción, aunque recientemente ha empezado a expandirse por la divulgación de sus bondades [11].

La importancia de las características reproductivas radica en que son un reflejo de adaptación de un animal a un sistema de producción en un ambiente determinado y de importancia tanto biológica, como económicamente en la producción [8]. Entre los parámetros reproductivos de mayor importancia en un sistema productivo se encuentran, la edad al primer parto (EPP); el intervalo entre partos (IEP), la duración de la gestación (DG) y el número de partos máximo (NPmax). La variación en el rendimiento reproductivo depende de factores ambientales y genéticos [7] y entender esta variación puede ser determinante en la conservación, por lo que los programas de evaluación genética son importantes, principalmente cuando se consideran características reproductivas y de adaptabilidad.

Es importante destacar que en el ganado BON se han desarrollado estudios poblacionales. Sin embargo no han permitido dilucidar bien las relaciones, se conoce poco sobre la diversidad genética actual y algunos parámetros poblacionales de importancia para la utilización y mejora de la raza, lo que podría ser apoyado con información genómica. Otro aspecto del cual se conoce poco o nada del ganado BON es la prevalencia de desórdenes genéticos. La importancia en la identificación de las anomalías genéticas radica en que pueden generar un bajo rendimiento del animal [4] y conocer estos aspectos es determinante en cualquier programa de cría.

En Colombia, se han realizado investigaciones para promover la selección asistida por marcadores (MAS) en el ganado [3]. Sin embargo, la cultura de registros es pobre y a menudo la información tomada por los productores es de baja calidad, donde el uso de marcadores moleculares permite reconstruir de una mejor manera la información genealógica de los individuos para la posterior evaluación genética.

Muchos estudios genéticos se concentran en el análisis cuantitativo que permite identificar y generar predicciones sobre los animales que son más apropiados para ser utilizados en programas de mejoramiento y así aumentar o mejorar ciertos parámetros en el ganado. Sin embargo, los avances en genómica han permitido el uso de cientos de miles de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), que son variaciones en una sola base de la secuencia de nucleótidos del ADN y mutaciones comunes que ocurren en el genoma [1], los SNPs permiten una mejor comprensión de la diversidad genética, los recursos genéticos disponibles en la población, lo cual es un punto de partida para los programas de conservación y mejoramiento genético. La información genómica ha posibilitado la cuantificación del nivel de desequilibrio de ligamiento (LD) en diferentes especies de animales, favoreciendo el mapeo de Locus de Caracteres Cuantitativos (QTLs) y la selección de animales. La Identificación de QTLs es de gran importancia ya que permite conocer posibles genes de importancia que aún no hayan sido identificados sobre diferentes características específicas, entre ellas la resistencia o susceptibilidad a enfermedades, la eficiencia nutricional y la identificación de posibles genes de importancia fisiológica. Por otro lado, también permite una mayor comprensión de la estructura genómica, la historia evolutiva, el número efectivo (N_e) y la estructura de la población, conocimiento de gran relevancia para la conservación de las poblaciones [12, 14].

La mayoría de estos estudios se han realizado en razas puras o sus cruces. A pesar que en ganado Blanco Orejinegro se han desarrollado estudios poblacionales, no han permitido dilucidar bien las relaciones, no se conocen los niveles medio de endogamia, el nivel de desequilibrio de ligamiento, el número efectivo de la población. Tampoco, se han reportado genes asociados a las características productivas, reproductivas en el ganado BON. La selección de la raza se ha realizado con base en los fenótipos de los animales, sin criterios adecuados desde el punto de vista genético y productivo, desaprovechando así el potencial genético de adaptabilidad y relegando su producción a niveles aparentemente bajos.

De acuerdo con lo planteado anteriormente, este trabajo pretende abordar parte de la problemática, por lo que se desarrolló de la siguiente manera: en el capítulo 1. Se realizó lo correspondiente al objetivo de caracterizar las variables reproductivas del ganado BON de Colombia IEP, EPP, NPmax y DG e identificar un modelo lineal que explique la variabilidad de cada característica y los factores no genéticos asociados a dicha variabilidad. En el capítulo 2. Se realizó lo correspondiente al objetivo de estimar los parámetros y las tendencias genéticas de los rasgos reproductivos para IEP, EPP, DG y NPmax del ganado BON de Colombia. En el capítulo 3. Se dio respuesta a los objetivos i) estimar los niveles de desequilibrio de ligamiento, ii) calcular el N_e en la población, iii) caracterizar la distribución de series ROH y autocigosidad en el ganado BON, iv) estimar y comparar el coeficiente de endogamia (F) basado en información de marcadores genómicos (F_{ROH} , F_{GRM} , F_{SNP}) y de pedigrí (F_{PED}) e identificar regiones genómicas ROH hotspots. En el capítulo 4. Se concluyó con el último objetivo de determinar las frecuencias genotípicas para marcadores asociados a edesórdenes genéticos, variantes de importancia en la producción y el color en el ganado BON.

En conclusión, este estudio contribuye a la comprensión del proceso evolutivo de la raza BON y el proceso de selección, con miras a fortalecer su cría y conservación.

Referencias

- [1] Ángel-Marín, P. A., Cardona-Cadavid, H., and Cerón-Muñoz, M. F. Genómica en la producción animal. *Revista Colombiana de Ciencia Animal-RECIA* (2013), 497–518.
- [2] Bedoya, G., Carvajal, L. G., Bermúdez, N. R., Moreno, F. L., Márquez, M. E., Davies, S., Derr, J., Londoño, J. O., and Ruiz, A. Estructura molecular y poblacional del ganado criollo colombiano (GCC). *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 14, 2 (2001), 109–120.
- [3] Bejarano, D., Martínez, R., Manrique, C., Parra, L. M., Martínez Rocha, J. F., Gómez, Y., Abuabara, Y., and Gallego, J. Linkage disequilibrium levels and allele frequency distribution in blanco orejinegro and romosinuano creole cattle using medium density snp chip data. *Genetics and Molecular Biology* 41, 2 (2018), 426–433.
- [4] Cieplóch, A., Rutkowska, K., Oprządek, J., and Poławska, E. Genetic disorders in beef cattle: a review. *Genes and Genomics* 39, 5 (2017), 461–471.
- [5] Correal, G. M. El Ganado Criollo Colombiano Blanco Orejinegro (Bon). *Animal Genetic Resources Information* 9 (1992), 27–35.
- [6] De Alba, J. Criollo cattle of latin america. *FAO Animal Production and Health Paper (FAO)* (1987).
- [7] Eler, J. P., Bignardi, A. B., Ferraz, J. B. S., and Jr, M. L. S. Genetic relationships among traits related to reproduction and growth of Nelore females. *Theriogenology* (2014).
- [8] Germán, Martínez, M. C. Estimación de parámetros genéticos de edad al primer parto e intervalo entre partos de vacas criollas Sanmartineras (SM). *Orinoquia* 13, 2 (2009), 113–125.
- [9] López, A., Saldarriaga, O., Arango, A., Rugeles, M., Zuluaga, F., Olivera, M., Bermúdez, N., Bedoya, G., and Ossa, J. Ganado Blanco Orejinegro (BON): Una alternativa para la producción en Colombia. *Rev. colomb. cienc. pecu* 14 (2001), 119–126.

- [10] Martínez, A., Gama, L. T., Cañón, J., Ginja, C., Delgado, J. V., Dunner, S., Landi, V., Martín-Burriel, I., Penedo, M. C. T., and Rodellar, C. Genetic footprints of Iberian cattle in America 500 years after the arrival of Columbus. *PLoS One* 7, 11 (2012), e49066.
- [11] Martínez, S., Vásquez, R., Rodrigo, E., Gallego, G., León, J., Gómez, V., Moreno, O., Tobón, C., Jaime, A., and Neira, S. *Eficiencia productiva de la raza Bon en el trópico colombiano*. 2012.
- [12] Nielsen, R. Molecular Signatures of Natural Selection. *Annual Review of Genetics* 39, 1 (2005), 197–218.
- [13] Ortiz, M. B. Llegada del vacuno español a suramérica. In *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias* (2000), vol. 7, Real Academia de Ciencias Veterinarias, pp. 99–116.
- [14] Slatkin, M. Linkage disequilibrium - Understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics* 9, 6 (2008), 477–485.

Objetivos

0.1. Objetivo General

Desarrollar la caracterización reproductiva, el análisis genómico de series de homocigosidad y genes asociados a desórdenes genéticos en ganado Blanco Orejinegro de Colombia como punto de partida para el establecimiento de un programa de conservación y selección en la raza.

0.2. Objetivos Específicos

1. Caracterizar las variables reproductivas del ganado BON de Colombia IEP, EPP, NPmax y DG e identificar un modelo lineal que explique la variabilidad de cada característica y los factores no genéticos asociados a dicha variabilidad.
2. Estimar los parámetros y las tendencias genéticas de los rasgos reproductivos, IEP, EPP, DG y NPmax del ganado BON de Colombia.
3. i) Estimar los niveles de desequilibrio de ligamiento, ii) calcular el N_e en la población, iii) caracterizar la distribución de series ROH y autocigosidad en el ganado BON, iv) estimar y comparar el coeficiente de endogamia (F) basado en información de marcadores genómicos (F_{ROH} , F_{GRM} , F_{SNP}) y de pedigrí (F_{PED}) e identificar regiones genómicas ROH hotspots.
4. Determinar la existencia de desórdenes genéticos, marcadores de importancia en producción y genes asociados al color en el ganado BON.

Capítulo 1

Caracterización del desempeño reproductivo en el ganado BON de Colombia y factores no genéticos asociados

El contenido de este capítulo ha sido sometido en la Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias, ISSN 2448-6698 (versión impresa), ISSN 2428-6698 (versión en línea).

1.1. Resumen

El ganado BON es una raza criolla colombiana con poca información reproductiva disponible, por esto nuestro objetivo fue caracterizar el intervalo entre partos (IEP), edad al primer parto (EPP), número de partos máximo (NPmax) y duración de la gestación (DG) para ganado BON e identificar un modelo lineal que explique la variabilidad y los factores no genéticos asociados a cada característica. Se usaron registros de 14 hatos, para IEP ($n=4005$), EPP ($n=1237$), NPmax ($n=437$) y DG ($n=102$), se evaluaron diferentes modelos lineales para cada característica. Los efectos fijos para el modelo fueron hato, época de parto, año al parto, época de nacimiento de la vaca, número de parto (Np) y sexo de la cría. Las covariables usadas fueron pesos al nacimiento (Pn) para IEP, EEP y DG y pesos al destete de la cría (Pd) para IEP. Se formaron grupos contemporáneos (GC), conformados por la concatenación de hato, año (An) y época de nacimiento (En), de acuerdo con la característica. La selección del mejor modelo tuvo en cuenta criterios AIC, BIC y R^2 . La media para IEP fue 468.06 ± 109.65 días, EPP 1108 ± 160.23 días, DG 282.17 ± 11.07 días y NPmax 7.93 ± 3.10 . El mejor modelo para IEP incluyó el GC, Np, S, Pn, Pd, En, An ($R^2=40.1\%$), para EPP incluyó GC y Pn ($R^2=38.7\%$), para DG incluyó GC y Np ($R^2=23.3\%$) y para NPmax incluyó GC ($R^2=43.1\%$). Se observó variabilidad importante, buena longevidad y capacidad reproductiva en el ganado BON además se plantearon modelos para la evaluación genética.

Palabras Claves: eficiencia reproductiva, ganado criollo, producción bovina, recurso genético

1.2. Introducción

El ganado Blanco Orejinegro (BON) es una de las ocho razas bovinas criollas colombianas, descendiente de las razas europeas traídas en el siglo XV en el segundo viaje de Cristóbal Colón (1493) [24]. El nombre de la raza se debe a las características fenotípicas, ya que posee pelaje corto de color blanco sobre piel negra y las orejas y el tercio medio de las extremidades son de color negro, diferenciándose de otros bovinos criollos de Latinoamérica, que se caracterizan por colores bayo o rojizo [7, 21]. Este ganado traído de la Península Ibérica se usó por mucho tiempo como fuerza de trabajo, alimentación y cuero [11]. El proceso de adaptación del ganado criollo radica en más de 500 años de evolución en las variadas condiciones medioambientales del país, dando origen a las poblaciones actualmente conocidas. El ganado BON es una raza de montaña, que evolucionó en las laderas de los Andes colombianos, poseen piel más fuerte, dura y gruesa en comparación con otras razas [11]. Entre las características que sobresalen de la raza se encuentran la rusticidad, longevidad, resistencia a algunas enfermedades y parásitos, habilidad para sobrevivir bajo condiciones ambientales difíciles, capacidad de aprovechar forrajes de baja calidad nutricional y la alta eficiencia reproductiva [24, 21, 5].

A pesar de las bondades mencionadas, los ganados criollos han reducido su número debido a que en muchas producciones han sido desplazados por razas extranjeras. Una de las principales causas se debe a la exclusión de estas razas en los programas de mejoramiento genético [3] y a la poca divulgación de las bondades de las razas. Sumado a esto los estudios que hacen referencia al potencial genético de las razas criollas colombianas y que puedan ser utilizados como base para implementar programas de mejoramiento genético son escasos, en especial investigaciones relacionadas con características reproductivas.

La importancia de las características reproductivas radica en que son un reflejo de adaptación de un animal a un sistema de producción en un ambiente determinado y son valiosas tanto biológica, como económicamente en la producción [27]. Entre los parámetros reproductivos de mayor importancia en un sistema productivo se encuentran, la edad al primer parto (EPP), con la cual se mide no sólo la precocidad, sino las condiciones de manejo, alimentación y el crecimiento de la población [32]; el intervalo entre partos (IEP), que refleja las bondades productivas y la adaptación

del animal a un determinado ambiente [32]; la duración de la gestación (DG) un parámetro condicionado genéticamente, aunque puede variar por factores maternos, fetales y ambientales [3]; y el número de partos máximo (NPmax), el cual es un carácter que indica la longevidad de la raza, indicando la capacidad productiva y reproductiva de la vaca, sumada a la adaptación al medio en el cual sostiene la preñez [3].

La importancia de identificar los factores no genéticos que son responsables de la variación en los parámetros reproductivos, es poder evaluar con mayor seguridad las diferencias entre los animales, que es atribuible a la herencia [32]. Entre los factores no genéticos que pueden afectar las características reproductivas y que se han reportado previamente en la literatura están la edad del animal, año y mes de parto, sexo de la cría, número de partos y peso al nacimiento de las crías [4]; sin embargo, pueden variar con la raza y a las condiciones ambientales [23, 31]. De acuerdo con lo anterior, el objetivo de este trabajo fue caracterizar las variables reproductivas del ganado BON de Colombia IEP, EPP, NPmax y DG, identificar un modelo lineal que explique la variabilidad de cada característica y los factores no genéticos asociados a dicha variabilidad, con el fin de orientar a los productores en el establecimiento de medidas de manejo que puedan potencializar el desempeño reproductivo de esta raza.

1.3. Materiales y métodos

Se analizaron registros de hembras de la raza BON nacidas desde el año de 1981 hasta el año 2018, pertenecientes a 14 hatos colombianos ubicados en 6 departamentos de Antioquia, Caldas, Cundinamarca, Meta, Risaralda y Tolima. En todos los sistemas de producción, los animales se mantuvieron bajo pastoreo rotacional con suplementación mineral y monta natural.

Las características evaluadas fueron: IEP, EPP, DG y NPmax. Toda la información se depuró y analizó usando el programa estadístico R versión 3.5.1 [36], eliminando información con identificación dudosa, repetida, información con valores extremos y fisiológicamente anormales. Se tomó como punto de referencia para definir los límites, valores por encima y por debajo de tres desviaciones estándar con respecto a la media para cada característica, los cuales fueron excluidos de los análisis. El IEP se estimó a partir de las fechas de parto como medidas repetidas de cada animal, dejando hembras

con intervalos desde 310 a 900 días; para la EPP se consideraron animales con edades de 700 a 1500 días, para la DG se consideraron animales con información de servicio y gestaciones de 250 a 310 días y para el NPmax se consideraron animales que contaran con registro de nacimiento, de primer parto y de muerte o descarte definitivo. Se seleccionaron animales con información de procedencia, fecha de nacimiento de la madre y la cría, fecha de servicio, fecha y número de partos, sexo de la cría, peso al nacimiento y al destete de la cría. Se inició con una base de datos de 7799 individuos registrados, pero considerando que muchos individuos no presentaban información, finalmente se incluyeron para el análisis 4005 registros para IEP, 1237 para EPP, 437 para DG (pertenecientes a un solo hato, debido, a que los otros hatos no tenían registros) y 102 para NPmax que solo se pudo evaluar para vacas nacidas en el periodo comprendido entre los años 1993 y 1999 debido a que el NPmax se calculó a partir de animales que cumplieron su ciclo reproductivo. Se estimaron las medias para cada característica con su respectivo error estándar (EE) y coeficiente de variación (CV).

Para la evaluación de los modelos, se incluyeron como efectos fijos el hato (H, de 1 a 14), época de parto (Ep, formada por dos periodos de lluvias comprendido el primero entre los meses de abril a junio, y el segundo entre octubre a diciembre, así mismo, dos periodos secos, el primero comprendido entre los meses de enero a marzo, y el segundo entre julio a septiembre), época de nacimiento de la vaca (En, igual clasificación a época de parto, se incluyó en el modelo, porque pueden ocurrir en un momento diferente a la época de parto), año al parto (Ap, desde 1993 hasta 2018), año de nacimiento de la vaca (An, desde 1989 hasta 2015), número de parto (Np, de 2 a 10) y sexo de la cría (S, 1 macho, 2 hembra). Las covariables usadas fueron peso de nacimiento de la cría (Pn) para IEP, EPP y DG y peso al destete de la cría (Pd) para IEP. También, se formaron grupos contemporáneos (GC) teniendo en cuenta que cada uno tuviera como mínimo 5 observaciones; para IEP el GC se formó a partir de la concatenación de H, Ap y EP, para EPP el GC se formó a partir del H y An, para DG en el GC se incluyó Ap, Ep y S y para el NPmax el GC se formó a partir de la concatenación de An y Ep. Se determinó por medio de Anova cuales de los factores fueron significativos para cada uno de los modelos evaluados usando el programa [36].

A continuación, se relaciona el modelo general de efectos fijos en el que se incluyen todos los factores ambientales considerados en los análisis:

$$Y_{ijklmnop} = \mu + Gc_i + Np_j + S_k + Pn_l + Pd_m + En_n + An_o + \varepsilon_{ijklmnop}$$

Donde $Y_{ijklmnop}$: es la característica evaluada (IEP, EPP, DG o NPmax), μ : media poblacional de la característica, Gc_i : efecto del i -ésimo grupo contemporáneo ($i = 1, \dots, n$), Np_j : efecto del j -ésimo número de parto ($j = 1, 2, \dots, 6$ y 7 o más agrupados en este último parto), S_k : efecto del k -ésimo sexo de la cría (macho = 1 o hembra = 2), Pn_l : efecto del l -ésimo peso al nacimiento de la cría como covariable para IEP, EPP y DG, Pd_m : efecto del m -ésimo peso al destete de la cría como covariable para IEP, En_n : efecto de la n -ésima época de nacimiento de la vaca ($n = 1, 2, 3, 4$), An_o : efecto del o -ésimo año de nacimiento de la vaca ($o = 1989, \dots, 2015$), $\varepsilon_{ijklmnop}$: error aleatorio asociado a cada observación.

Cada una de las características reproductivas estudiadas fue analizada con el uso de diferentes modelos derivados del anterior como se presenta en la Tabla 1, con el fin de buscar el modelo que mejor explique la variabilidad para cada característica. Para la elección del mejor modelo se usó el criterio de información Akaike (AIC) [1], que puede ser interpretado como una medida de la bondad del ajuste. También se usó el criterio de información bayesiano (BIC) [39] y el coeficiente de determinación (R^2). Los resultados obtenidos de AIC y BIC en general coinciden entre sí para clasificar los modelos de acuerdo a su nivel de ajuste y los mejores modelos serán los que tengan valores AIC y BIC más bajos [37], con un R^2 alto para definir la proporción de la varianza explicada por el modelo.

Por medio de la prueba de Levene se evaluaron los supuestos de homocedasticidad y la normalidad a través de prueba Shapiro-Wilk. Para la formulación de los modelos se empezó con un modelo simple que incluía un solo factor y posteriormente se incluyeron los factores anteriormente mencionados en los modelos, mediante una estrategia incremental. Para el IEP se evaluaron doce modelos, para NPmax cinco modelos y para EPP y DG siete modelos cada uno. Se seleccionó el modelo que mejor describía cada situación en particular.

Finalmente, para determinar la diferencia entre medias de los factores estadísticamente significativos, se aplicó la prueba de comparación de medias de Tukey con un nivel de significancia del 5%. Mediante el paquete Agricolae del software R [12], se estimaron las pruebas de contraste y con el programa estadístico R se estimó el coeficiente de correlación fenotípico entre las diferentes características evaluadas y se realizaron los gráficos [36].

1.4. Resultados y discusión

La media para IEP en este estudio fue de 468.06 ± 109.65 días, con un coeficiente de variación (CV) del 23.40 %. El valor obtenido en este estudio fue inferior a lo previamente reportado por otros autores en diversas razas, lo cual significa que este resultado es un buen indicador de la eficiencia reproductiva de las hembras BON. En este sentido, estudios previos en la raza BON mostraron valores superiores a los reportados en este estudio con medias de 487 ± 147 días (CV del 30 %) [23] y 486 días [41]. También, en otras razas criollas como el Sanmartinero, se reportaron IEP promedio similares a los encontrados en este estudio de 469 días [16] o incluso mayores 492 días [8], 499 días [25] y 517 días [26]. Otros autores analizaron registros reproductivos de animales cruzados BONxCebú y BONxAngusxCebú, observando IEP superiores 544 ± 97 días [42] y en ganado Brahman de Venezuela de 535.5 ± 110.1 días [40]. No obstante, en otras razas se observaron IEP inferiores como Hartón del Valle (375 días) [2], Romosinuano (433.60 ± 139.18 días con un CV del 32 %) [32], Costeño con cuernos (446 días) [33] y en ganado Brahman de Colombia (452.4 ± 69.8 días) [28]. Es importante considerar que algunos reportes sugieren que la variación del IEP puede ser debida a la influencia ambiental, a la disponibilidad de alimento, a la incidencia de enfermedades, a la genética y al manejo reproductivo de cada hato [23]. Según lo anterior, el resultado de este estudio es un reflejo de buena eficiencia reproductiva y adaptación a los sistemas de producción de la población BON evaluada.

La media para EPP fue de 1108 ± 160.23 días (36.4 meses), con un CV de 14.40 %, con valores que oscilaron entre los 706 días (23.2 meses) a 1496 días (49 meses). Estos resultados concuerdan con los reportados en el año 2011 en una población BON cuya EPP fue de 1104 ± 141 (36.3 meses) con valores que iban de 884 días (29 meses) y los 1259 días (41.4 meses) [23]. Entre tanto, son inferiores (deseable para este tipo de característica) a los reportados en otros ganados criollos como Sanmartinero (37.86 meses [8], 41.70 meses [26] y 43.10 meses [25], Romosinuano (38.09 meses) [32] y Costeño con Cuernos (39 meses) [33], lo cual refleja un buen desempeño reproductivo, una buena precocidad y fertilidad en la raza BON de Colombia. Esta característica se reportó previamente en el ganado BON en un estudio de 1979, donde se menciona que las hembras tenían su primera cría a los 41 meses [3], una edad superior a la encontrada en este estudio, lo cual muestra una mejoría en este parámetro a través del tiempo en ganado BON. La importancia de este rasgo radica en que una edad temprana al primer

parto favorece una mayor longevidad y un mayor número de descendientes en la vida de la hembra, lo cual genera un impacto positivo económicamente en una ganadería [32].

Para el análisis de la DG se evaluaron 437 registros, obteniendo una media de 282.17 ± 11.07 días con un CV de 3.92 %, y valores que oscilan de 256 a 305 días. Este valor fue inferior a lo reportado en la literatura y es de gran importancia, dado que, duraciones cortas disminuyen la frecuencia de distocias, que suelen producirse por un mayor crecimiento fetal [22]. En otras razas como el Costeño con Cuernos se reportaron valores más altos de DG de 288.6 ± 5.7 días, con gestaciones que van de 281 a 295 días [19], en ganado koreano Hanwoo de 286.39 ± 5.56 días, en la raza española Rubia Gallega de 291.41 ± 7.51 días [4] y en el ganado de Lidia 285.94 ± 5.24 días [18]. La DG es una característica que refleja la vida reproductiva del ganado, por tanto, gestaciones cortas implica en mayor número de partos en las hembras BON, lo cual es productivamente positivo [18].

El NPmax encontrado en este estudio fue de 14 partos con una media de 7.93 ± 3.10 partos con un CV de 39.10 %. El valor encontrado en este estudio fue mayor a lo reportado en otras razas y es muy importante si se tienen en cuenta que uno de los factores productivos más importantes en la ganadería es el número de terneros que puede producir una vaca y su relación con la longevidad y la rentabilidad de las ganaderías [29]. Este resultado es acorde a lo registrado previamente en la raza BON donde se menciona que puede producir crías hasta los 15 años [6, 29] En Romosinuano se han encontrado vacas con 12 o más partos [20]. Otras razas han mostrado longevidades más cortas como la raza Avileña 6.5 años [13], el ganado italiano Chianina 4.9 años [15], longevidad mayor en Angus 8.3 ± 2.7 años [10] y el ganado multirracial 7.6 ± 4.0 años. El NPmax es de gran relevancia ya que, es un indicador de la capacidad de adaptación del animal al medio en el cual sostiene la preñez y es un parámetro determinante en la productividad ganadera [3].

A continuación, se describen los mejores modelos lineales para cada características reproductivas, además de los factores asociados a cada característica evaluada; los mejores modelos para cada característica se presentan en negrilla en la Tabla 1.1.

Tablas 1.1: Modelos empleados para evaluar las características reproductivas Intervalo entre partos (IEP), edad al primer parto (EPP), duración de la gestación (DG) y número de partos máximo (NPmax) en ganado BON de Colombia con sus respectivos valores de AIC, BIC y R^2 .

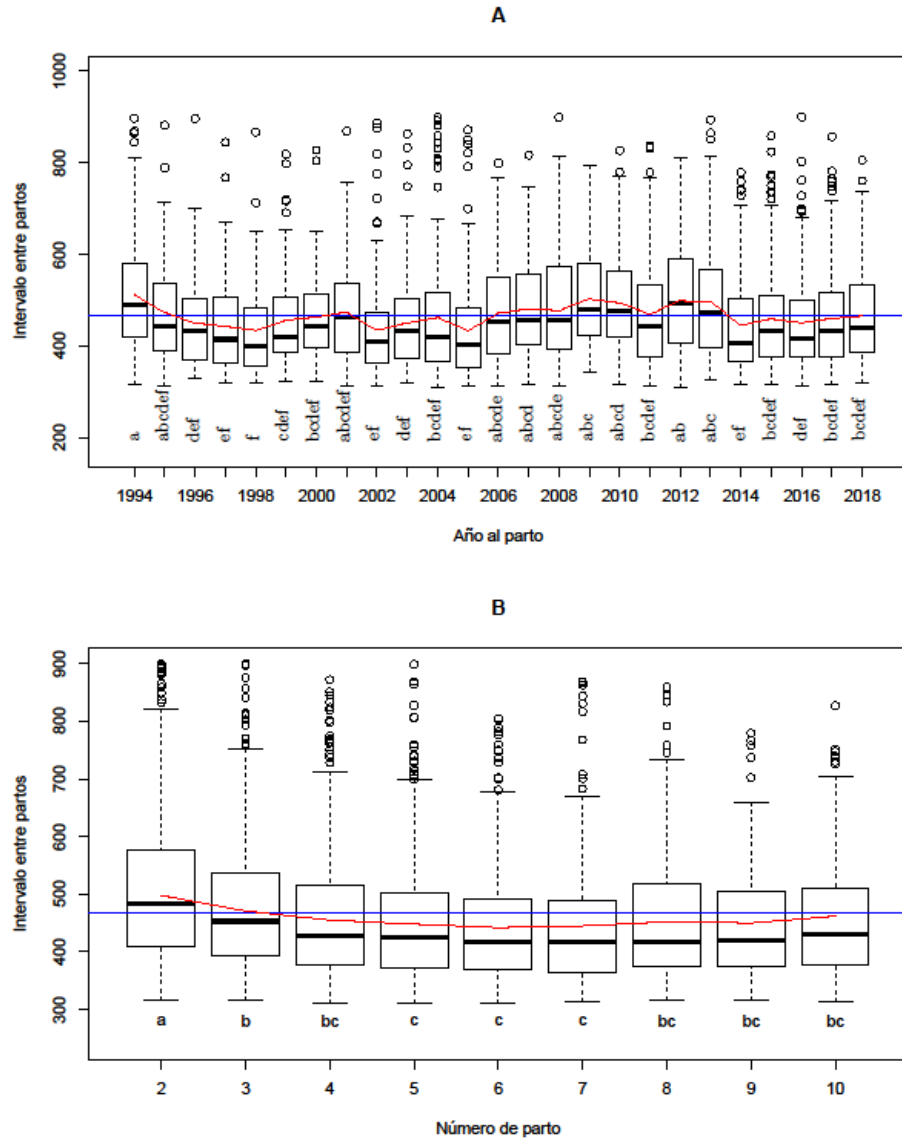
	Modelos	AIC	BIC	R^2
IEP				
1	$Y_{ij} = \mu + H_i^* + \varepsilon_{ij}$	48896	48946	2.70
2	$Y_{ijk} = \mu + H_i + Ep_j + \varepsilon_{ijk}$	48899	48968	2.70
3	$Y_{ijk} = \mu + H_i + Ap_j + \varepsilon_{ijk}$	48790	48991	6.40
4	$Y_{ijkl} = \mu + H_i + Ap_j + Np_k + \varepsilon_{ijkl}$	48678	48930	9.30
5	$Y_{ijklm} = \mu + H_i + Ap_j + Np_k + S_l + \varepsilon_{ijklm}$	48504	48762	9.30
6	$Y_{ijklm} = \mu + H_i + Ap_j + Np_k + Pn_l^* + \varepsilon_{ijklm}$	29808	30046	11.1
7	$Y_{ijklmn} = \mu + H_i + Ap_j + Np_k + Pn_l + Pd_m + \varepsilon_{ijklmn}$	22242	22474	16.0
8	$Y_{ijklmno} = \mu + H_i + Ap_j + Np_k + Pn_l + Pd_m + En_n + \varepsilon_{ijklmno}$	27446	27698	11.9
9	$Y_{ijklmno} = \mu + H_i + Ap_j + Np_k + Pn_l + Pd_m + An_n^* + \varepsilon_{ijklmno}$	27244	27604	20.8
10	$Y_{ijklmnopqr} = \mu + H_i + Ep_j + Ap_k + Np_l + S_m + Pn_n + Pd_o + En_p + An_q + \varepsilon_{ijklmnopqr}$	20570	20957	27.7
11	$Y_{ijkl} = \mu + Gc_i + Pn_j + An_k + \varepsilon_{ijkl}$	27246	29187	37.8
12	$Y_{ijklmnop} = \mu + Gc_i + Np_j + S_k + Pn_l + Pd_m + En_n + An_o + \varepsilon_{ijklmnop}$	20685	22277	40.1
EPP				
1	$Y_{ij} = \mu + H_i^* + \varepsilon_{ij}$	15966	16012	9.30
2	$Y_{ijk} = \mu + H_i + S_j + \varepsilon_{ijk}$	15858	15909	9.40
3	$Y_{ijk} = \mu + H_i + En_j + \varepsilon_{ijk}$	15967	16029	9.60
4	$Y_{ijk} = \mu + H_i + An_j^* + \varepsilon_{ijk}$	15903	16083	17.3
5	$Y_{ijkl} = \mu + H_i + An_j + Pn_k^* + \varepsilon_{ijkl}$	9012	9171	21.3
6	$Y_{ijklmn} = \mu + H_i + S_j + En_k + An_l + Pn_m + \varepsilon_{ijklmn}$	8977	9155	22.1
7	$Y_{ijk} = \mu + Gc_i + Pn_j + \varepsilon_{ijk}$	5226	5499	38.7
DG				
1	$Y_{ij} = \mu + Np_i^* + \varepsilon_{ij}$	3343	3376	2.90
2	$Y_{ijk} = \mu + Np_i + S_j + \varepsilon_{ijk}$	3325	3362	3.00
3	$Y_{ijk} = \mu + Np_i + Pn_j + \varepsilon_{ijk}$	3061	3097	2.90
4	$Y_{ijk} = \mu + Np_i + Ep_j + \varepsilon_{ijk}$	3344	3389	4.00
5	$Y_{ijk} = \mu + Np_i + Ap_j^* + \varepsilon_{ijk}$	3341	3378	3.80
6	$Y_{ijklmn} = \mu + Np_i + S_j + Pn_k + Ep_l + Ap_m + \varepsilon_{ijklmn}$	3058	3114	6.20
7	$Y_{ijk} = \mu + Gc_i + Np_j + \varepsilon_{ijk}$	2362	2552	23.3
NPmax				
1	$Y_{ij} = \mu + H_i + \varepsilon_{ij}$	525	533	0.10
2	$Y_{ij} = \mu + Ep_i + \varepsilon_{ij}$	525	538	0.30
3	$Y_{ij} = \mu + An_i^* + \varepsilon_{ij}$	505	526	25.4
4	$Y_{ijkl} = \mu + H_i + Ep_j + An_k + \varepsilon_{ijkl}$	511	543	26.8
5	$Y_{ij} = \mu + Gc_i + \varepsilon_{ij}$	212	226	43.1

* $p < 0.05$, $Y_{ijklmnop}$: es la característica evaluada (IEP, EPP, DG o NPmax), μ : media poblacional de la característica, H_i : efecto hato, Ep_j : efecto de la época de parto, Ap_j : efecto del año al parto, Np_l : efecto del número de parto, S_m : efecto del sexo de la cría, Pn_n : efecto del peso al nacimiento de la cría como covariable, Pd_o : efecto del peso al destete de la cría como covariable, En_p : efecto de la época de nacimiento de la vaca, An_o : efecto del año de nacimiento de la vaca, Gc_i : efecto del grupo contemporáneo, $\varepsilon_{ijklmnop}$: error aleatorio asociado a cada observación, AIC: criterio de información Akaike, BIC: criterio de información bayesiano, R^2 : coeficiente de determinación.

Para el IEP de los 12 modelos evaluados, el mejor modelo fue el número 12, conformado por el GC, número de parto, sexo, pesos al nacimiento y al destete de las crías como covariables y época de nacimiento. Este modelo presentó el mayor R^2 (40.1 %) y menores valores de AIC y BIC (20685, 22277) con respecto al resto de modelos evaluados, sin embargo, es importante considerar que el modelo 11 es más simple y buen predictor ya que explica casi el mismo R^2 del modelo 12 conformado por un mayor número de características, por lo tanto, el modelo 11 podría ser más útil para la predicción genética. Al evaluar otros modelos con los factores hato, año al parto y época de parto de manera independiente, se encontraron R^2 más bajos y valores de AIC y BIC más altos; sin embargo, hacer la concatenación de los tres factores en el GC, arrojó un mejor ajuste de los datos para el modelo que describe el IEP. En la evaluación de esta característica se observó que los factores Np, Pn, An, H y Ap, los dos últimos rasgos incluidos en el GC, fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) y tienen un efecto sobre el IEP.

La Figura 1.1A presenta la variabilidad del IEP a través de los años de parto (Ap), y se observaron IEP por encima de la media poblacional (468.06 días) en los años de 1994, 2009, 2010, 2012 y 2013; además, en los años 1998, 2002, 2004, 2005 y del 2014 al 2018 se evidenciaron IEP más cortos, es decir, por debajo de la media poblacional. Estas diferencias a través de los años pueden explicarse a efectos ambientales, cambios de alimentación, manejo, efectos administrativos y selección de animales con mejor desempeño. Estos resultados concuerdan con lo previamente reportado en BON [41] y en otras razas criollo como Romosinuano [32] y Sanmartinero [27]. Además, es importante desde el punto de vista del mejoramiento genético, el efecto que el año de parto determina que las comparaciones entre los animales deben hacerse dentro de un mismo año, eliminando el efecto de esta variable en el IEP [10].

Figuras 1.1: Cambios en el Intervalo Entre Partos (IEP) en vacas BON de Colombia, de acuerdo con el año de parto (A) y al número de parto (B).



En las gráficas de cajas y bigotes la línea central oscura de las cajas representa la mediana del IEP para ese año (1A) o en ese parto (1B), La media general del IEP a través de los años (1A) o a través de los partos (1B) está representada por la línea horizontal azul y la tendencia se esquematiza con la línea roja. Letras diferentes bajo el bigote inferior significan diferencias estadísticas significativas ($p < 0.001$).

Otro factor que influyó en el IEP fue el N_p ($p < 0.001$), y como se observa en la Figura 1.1B, es mayor el IEP entre el primero y segundo parto (>468 días) el cual

fue disminuyendo a medida que pasaron los partos hasta estabilizarse y permanecer más o menos constante. Esto es explicable, debido a que el primer parto coincide con la época en la cual las novillas aún se encuentran en periodo de crecimiento, lo que implica mayores requerimientos nutricionales [27]; además, la etapa de desarrollo pospuberal y de primer parto puede coincidir con la muda de dientes, ocasionando disminución en el consumo en pastoreo, lo cual afecta el desempeño reproductivo [20, 10]. También el IEP más amplio en animales jóvenes, puede estar relacionado con el sistema endocrino, el cual no está suficientemente maduro y, por ende, las hormonas no presentan mayor expresión, el parto y la preñez es una nueva experiencia para el animal, lo cual le ocasiona un estrés generando un feed back negativo con la posterior liberación de hormonas que inhiben la expresión de otras hormonas que favorecen la presentación de un nuevo celo [38]. Este resultado es acorde con otros estudios en la raza BON reportando el primer IEP de 547 ± 142 días y el segundo de 487 ± 132 días, siendo estos valores superiores que los subsiguientes intervalos evaluados [23]. Para el ganado Romosinuano se observó un mayor IEP entre el primer y segundo parto (470 días) y los próximos partos alcanzaron valores más bajos [32]. En la raza Nelore, especializada en producción de carne, en estudios realizados en un clima tropical caracterizado por una estación seca y otra lluviosa; el primer IEP fue mayor de 517 ± 4 días [9] y de 495 ± 3 días [43] en la época seca. De acuerdo con lo anterior, es recomendable mejores cuidados de manejo y alimentación en hembras primíparas con el fin de reducir el IEP, en especial en vacas que luego del primer parto presenten IEP que supere los 468 días.

También se encontró efectos de los factores H ($p < 0.001$) y An ($p < 0.001$) como causas de variación en el IEP. No se encontraron reportes de otros autores respecto al efecto de estos factores sobre IEP. De otro lado, se evaluó la correlación entre IEP y el Pn ($r = 0.058$), la cual fue baja, pero significativa ($p < 0.0001$); lo cual quiere decir, que cuando hay IEP más largos las vacas tienen crías más pesadas; nuevamente no se encontraron reportes de otros autores que apoyen estos hallazgos.

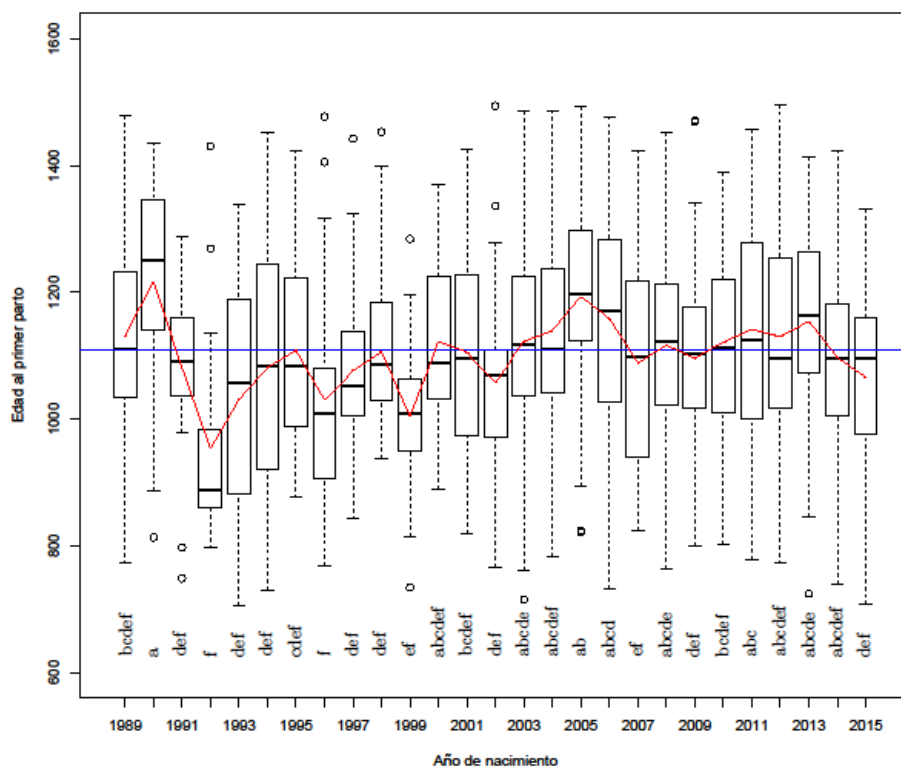
Respecto a la característica reproductiva EPP en ganado BON de Colombia, se analizaron 7 modelos (Tabla 1.1), de los cuales el modelo que mejor explicó este parámetro fue el número 7, conformado por GC y Pn, mostrando mayor valor para R^2 y menores valores de AIC y BIC (38.7 %, 5226, 5499, respectivamente). El GC compuesto a partir de la concatenación de H, En y An, mejora el modelo y permite explicar mejor la variabilidad de la EPP. En el modelo 6 se incluyeron todas las variables y se obtuvo un R^2 más bajo (22.1 %) y valores superiores de AIC y BIC (8977, 9951);

estos valores fueron similares al modelo 5 en el cual se incluyeron solo 3 variables (H, An y Pn). Para la EPP factores como el Pn, H y An (los dos últimos incluidos en el GC), fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) e influyen en la variabilidad de esta característica.

Respecto al comportamiento del An sobre EPP, el comportamiento se observa en la Figura 1.2. Se registraron mayores EPP en las vacas nacidas en los años 1990, 2004 a 2006, 2008, 2011 y 2013; mientras que, en vacas nacidas en los años 1992, 1996, 2011, 2014 y 2015 se registraron EPP por debajo de la media poblacional (1108 días). Estas variaciones pueden explicarse no solo por cambios climáticos, sino también por la introducción y mejoras en las prácticas de manejo, en especial en aspectos de alimentación [32] y salud, debido a que influyen directamente en el animal [27]. No se encontraron otros estudios en ganado BON que muestren el efecto del An sobre la EPP, sin embargo los resultados del presente trabajo son similares a lo observado en las razas Sanmartinero [27, 16], Caracú [35] y Romosinuano [32]; pero en otros estudios se observó un comportamiento uniforme de la EPP a través de los An como en el ganado Romosinuano [23].

Al evaluar la correlación entre Pn y EPP se observó un $r = 12.87\%$ ($p = 0.0012$), lo cual sugiere que la EPP puede tener efecto sobre el peso de la cría y no necesariamente lo contrario. Lo anterior, quiere decir que, a edades al primer parto tempranas, el peso al nacimiento de la cría sería más bajo.

Figuras 1.2: Cambios de la Edad al primer parto (EPP) en vacas BON de Colombia, de acuerdo con el año de nacimiento.



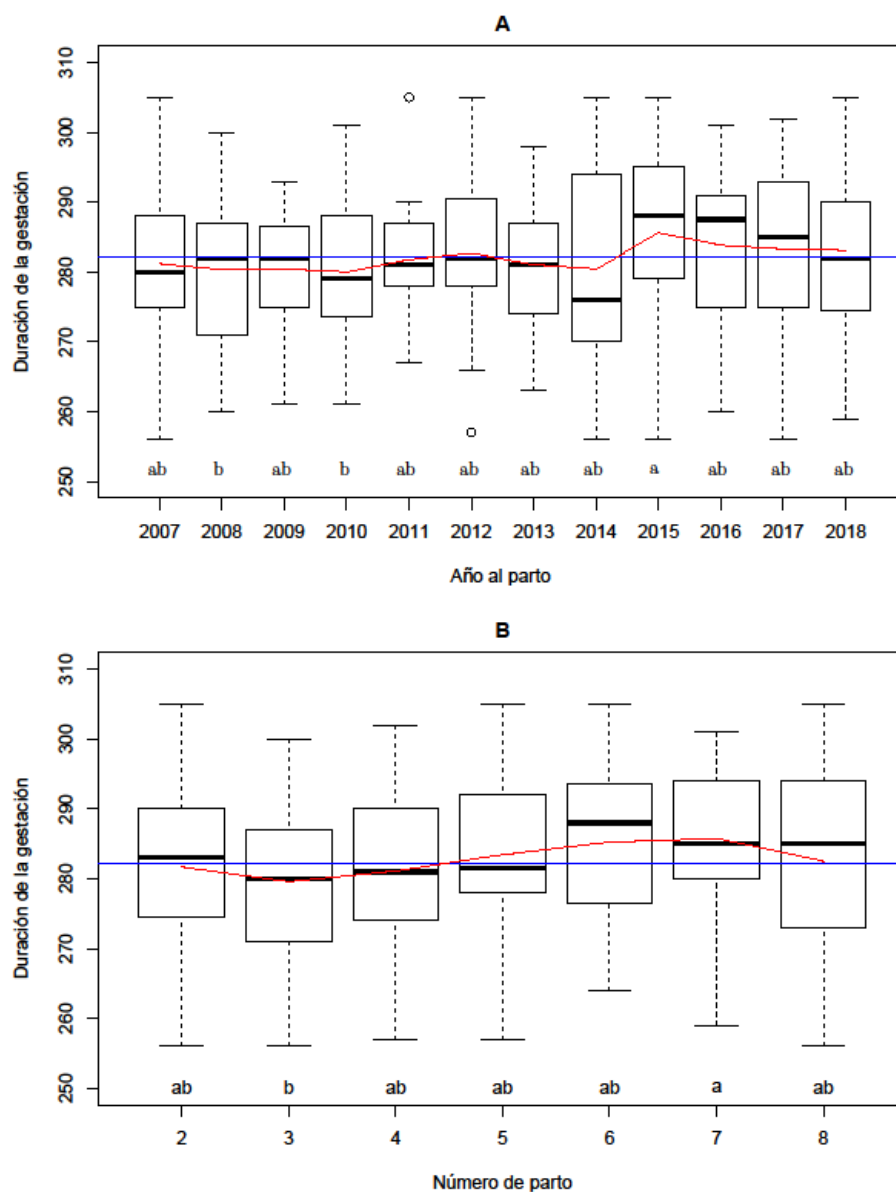
En las gráficas de cajas y bigotes la línea central oscura de las cajas representa la media de la EPP para ese año al nacimiento. La media general de la EPP a través de los años está representada por la línea horizontal azul y la tendencia se esquematiza con la línea roja. Letras diferentes bajo el bigote inferior significan diferencias estadísticas significativas ($p < 0.001$).

Para la característica DG los siete modelos evaluados mostraron valores bajos de R^2 ; el modelo 7 presentó un mejor ajuste con un R^2 del 23.3%, AIC y BIC menores (2362, 2552), Este modelo está conformado por los efectos Np y GC (conformado de la concatenación de Ap, Ep y S). En general, el R^2 fue bajo en todos los modelos y se ha reportado que factores como el tamaño de la madre y la gemelaridad pueden influir sobre la duración de la gestación [14, 30], pero esa información no fue considerada en este estudio. Para la característica DG los factores NP y Ap (el cual formó parte del GC), fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) e influyeron sobre la DG de vacas BON de Colombia. Como se observa en la Figura 1.3A, el Ap influyó sobre la DG, registrando gestaciones más cortas, por debajo de la media poblacional (282.17 días) en el año 2010 y gestaciones más largas en el año 2015. Una posible explicación podría ser que la DG está fuertemente influenciada por condiciones nutricionales y de manejo; este resultado concuerda con otros estudios en la raza Retinta [34].

El efecto del factor Np sobre la DG, se observa en la Figura 1.3B, las gestaciones del primer parto fueron excluidas por presentar pocos datos ($n=2$), se tomaron los partos del 2 al 8 ya que estuvieron bien representados. Se evidenciaron gestaciones más largas en el segundo parto (Figura 1.3B); a partir del tercer parto tiende a estar por debajo de la media poblacional (282.17) y permanece constante hasta el quinto parto; después del sexto parto el periodo de gestación aumenta. Estos resultados podrían explicarse debido a que las hembras en los primeros partos tienen alta exigencia nutricional, ya que aún está en la etapa de desarrollo, por lo que deben repartir los nutrientes consumidos entre crecer y nutrir la cría que está gestando, lo que lleva a que el tiempo de gestación sea más prolongado; después del sexto parto, una hipótesis podría ser por los niveles hormonales bajos de la vaca, sin embargo, habría que hacer mediciones para corroborar esta hipótesis.

Este resultado difiere a lo reportado en ganado Costeño con Cuernos y en la raza Rubia Gallega, donde se reportan gestaciones más cortas en los dos primeros partos y van aumentando con cada parto [17, 19]. Lo anterior, muestra que una de las causas de alargamiento o acortamiento de las gestaciones en la población en estudio es el número de parto.

Figuras 1.3: Cambios en la duración de la gestación (DG) de vacas BON de Colombia de acuerdo con el año de parto (A) y el número de parto (B).

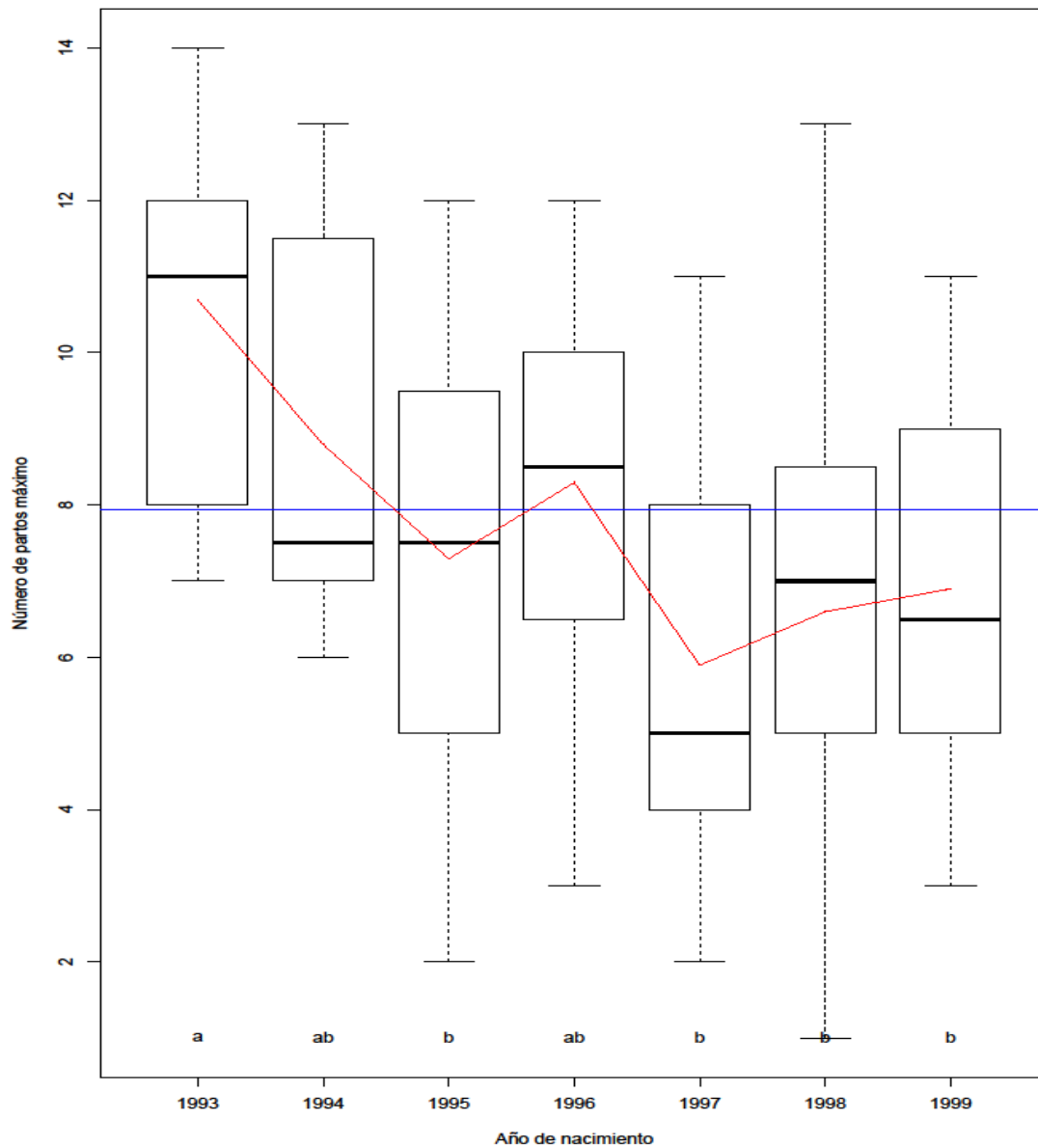


En las gráficas de cajas y bigotes la línea central oscura de las cajas representa la media de la DG para ese año al parto (2A) o en el número (2B), La media general de la DG a través de los años (1A) o a través de los partos (1B) está representada por la línea horizontal azul y la tendencia se esquematiza con la línea roja. Letras diferentes bajo el bigote inferior significan diferencias estadísticas significativas ($p < 0.001$).

Finalmente, para la característica reproductiva NPmax en ganado BON de Colombia que tuvo un valor promedio de 7.93 partos, se evaluaron cinco modelos, y el modelo número 5 presentó un mejor ajuste con un R^2 del 43.1 % y menor AIC y BIC (212.23). Este modelo estuvo compuesto por GC (formado a partir de la concatenación de año al nacimiento y época de parto). Sobre la característica reproductiva NPmax para ganado BON de Colombia, el factor An (el cual formó parte del GC) fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$) e influyó en la longevidad de la raza.

Como se observa en la Figura 1.4, vacas nacidas en los años 1993 y 1996 presentaron un mayor valor de NPmax; los demás años evaluados tuvieron un NPmax menor al del promedio, sin embargo, para las vacas nacidas en 1997 el promedio fue inferior a 6 nacimientos y en los años siguientes hasta 1999, este valor aumentó, pero se mantuvieron por debajo del NPmax promedio. Por lo que se observa, una posible hipótesis es que los productores están siendo más estrictos al descartar animales en los últimos años, pero esto no puede afirmarse con la información tomada. En razas como la Hungary también se evidenció que el año de nacimiento influye en la longevidad de las hembras [10], pero no se encontraron otros estudios en ganado BON.

Figuras 1.4: Cambios en el número de partos máximo (NPmax) de acuerdo con el año de nacimiento en el ganado BON de Colombia.



En las gráficas de cajas y bigotes la línea central oscura de las cajas representa la media del NPmax para ese año. La media general del NPmax a través de los años está representada por la línea horizontal azul y la tendencia se esquematiza con la línea roja. Letras diferentes bajo el bigote inferior significan diferencias estadísticas significativas ($p < 0.001$).

1.5. Conclusiones

En este estudio se observó que la inclusión del GC contemporáneo mejora el ajuste de los modelos. Estos resultados muestran que factores no genéticos (ambientales) influyen de manera importante sobre los parámetros reproductivos de las vacas BON de Colombia, por tanto, el uso de los modelos lineales es una herramienta para programas de evaluación genética.

En el siguiente capítulo se incluyeron los mejores modelos para la estimación de los parámetros genéticos pensado en la evaluación genética de las características reproductivas en el ganado BON, que puede ser la base para que los productores puedan tomar mejores decisiones sobre el manejo de estos parámetros en los diferentes hatos.

Referencias

- [1] Akaike Hirotugu. A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE transactions on automatic control AC-19*, 6 (1974), 717–722.
- [2] Alvarez, F. L. A. Potencial genetico y productivo del ganado criollo Harton del Valle. In *Seminario Censo y Caracterizacion de los Sistemas de Produccion del Ganado Criollo y Colombiano. Santafe de Bogota (Colombia). 23 Sep 1999.* (1999).
- [3] Arboleda, O. El ganado Blanco Orejnegro-BON. *Facultad Nacional de Agronomía* 32, 2 (1979), 27.
- [4] Becerra González, J., Quintela Arias, L., Peña Martínez, A., Ruibal, S., and Deiros Rodríguez, J. Duración del período gestacional en la raza rubia gallega. *Recursos rurales: revista oficial do Instituto de Biodiversidade Agraria e Desenvolvimento Rural (IBADER)* 1, 2 (2006), 35–39.
- [5] Bedoya, G., Carvajal, L. G., Bermúdez, N. R., Moreno, F. L., Márquez, M. E., Davies, S., Derr, J., Londoño, J. O., and Ruiz, A. Estructura molecular y poblacional del ganado criollo colombiano (GCC). *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 14, 2 (2001), 109–120.
- [6] Botero, F. M. El ganado Blanco Orejinegro. *Razas Criollas Colombianas. ICA, Manual de Asistencia Técnica*, 21 (1976).
- [7] Correal, G. M. El Ganado Criollo Colombiano Blanco Orejinegro (Bon). *Animal Genetic Resources Information* 9 (1992), 27–35.
- [8] Correal, G. M., and Henao, F. G. El ganado criollo Sanmartinero (SM) y su potencial productivo. *Animal Genetic Resources/Resources génétiques animales/Recursos genéticos animales* 28 (2000), 7–17.
- [9] Da Silveira, J. C., McManus, C., Dos Santos Mascioli, A., Da Silva, L. O. C., Da Silveira, A. C., Garcia, J. A. S., and Louvandini, H. Fatores ambientais e parâmetros genéticos para características produtivas e reprodutivas em um rebanho Nelore no estado do Mato Grosso do sul. *Revista Brasileira de Zootecnia* 33, 6 (2004), 1432–1444.

- [10] Dákay, I., Márton, D., Bene, S., Kiss, B., Zsuppán, Z., and Szabó, F. The age at first calving and the longevity of beef cows in Hungary. *Archives Animal Breeding* 49, 5 (2006), 417–425.
- [11] De Alba, J. Criollo cattle of latin america. *FAO Animal Production and Health Paper (FAO)* (1987).
- [12] De Mendiburu, F. *Agricolae: statistical procedures for agricultural research version 1.3-3*, 2020. R package version 4.0.2 — For new features, see the 'Changelog' file (in the package source).
- [13] Díaz, C., Chirinos, Z., Moreno, A., and Carabaño, M. J. Preliminary analysis of functional longevity in the Avileña Negra Ibérica beef cattle breed. In *Proceeding of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production* (2002), vol. 29, pp. 697–700.
- [14] Foote, W. D., Hauser, E. R., and Casida, L. E. Effect of uterine horn pregnant, parity of dam and sex of calf on birth weight and gestation length in Angus and Shorthorn cows. *Journal of Animal Science* 19, 2 (1960), 470–473.
- [15] Forabosco, F., Bozzi, R., Franci, O., and Groen, A. F. Preliminary study on longevity in Chianina beef cattle. *Breeding for longevity in Italian Chianina cattle* (2002), 17.
- [16] Gómez, J., González, F., Tobón, C., and Martínez, G. Influencias ambientales que afectan el comportamiento productivo del ganado Sanmartinero en la altillanura colombiana. In *Edad al primer parto e intervalo entre partos. 3er Congreso Iberoamericano de razas autóctonas y criollas. Santafé de Bogotá* (1996), pp. 511–512.
- [17] González, J. J. B., Arias, L. A. Q., Martínez, A. I. P., Ruibal, S., and Rodríguez, J. D. Duración del período gestacional en la raza Rubia Gallega. *Recursos rurais: revista oficial do Instituto de Biodiversidade Agraria e Desenvolvimento Rural (IBADER)* 1, 2 (2006), 35–39.
- [18] González, M., and de la Calle, J. R. C. Influencia de diversos factores sobre la duración de la gestación en vacas bravas. *Archivos de zootecnia* 46, 173 (1997), 81–84.

- [19] González, M., Ossa, G., and Pérez, J. Duración de la gestación en el ganado bovino criollo costeño con cuernos. *Revista Colombiana de Ciencia Animal-RECIA* (2016), 224–227.
- [20] Hernández, G., and Martínez, G. Producción de leche en clima medio con cruces Holstein y Blanco Orejinegro. *Revista ICA* 20, 3 (1985), 197–202.
- [21] López, A., Saldarriaga, O., Arango, A., Rugeles, M., Zuluaga, F., Olivera, M., Bermúdez, N., Bedoya, G., and Ossa, J. Ganado Blanco Orejinegro (BON): Una alternativa para la producción en Colombia. *Rev. colomb. cienc. pecu* 14 (2001), 119–126.
- [22] Lopez, B. I., Son, J.-H., Seo, K., and Lim, D. Estimation of Genetic Parameters for Reproductive Traits in Hanwoo (Korean Cattle). *Animals* 9, 10 (2019), 715.
- [23] M-Rocha, J. F., Gallego, J. L., Vásquez, R. F., Pedraza, J. A., Echeverri, J., Cerón-Muñoz, M. F., and Martínez, R. Estimación de parámetros genéticos para edad al primer parto e intervalo entre partos en poblaciones bovinas de la raza Blanco Orejinegro (BON) en Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 25, 2 (2011), 220–228.
- [24] Martínez, A., Gama, L. T., Cañón, J., Ginja, C., Delgado, J. V., Dunner, S., Landi, V., Martín-Burriel, I., Penedo, M. C. T., and Rodellar, C. Genetic footprints of Iberian cattle in America 500 years after the arrival of Columbus. *PLoS One* 7, 11 (2012), e49066.
- [25] Martínez, C., González, F., and Huertas, H. Parámetros genéticos y productivos del ganado criollo Sanmartinero en el piedemonte llanero. In *Características reproductivas. 3er Congreso Iberoamericano de razas autóctonas y criollas. Santafé de Bogotá* (1996), pp. 490–500.
- [26] Martínez, C. G. El ganado criollo Sanmartinero y su potencial productivo. In *Censo y caracterización de los sistemas de producción del ganado criollo colombiano* (Santafé de Bogotá, 1999), pp. 128–138.
- [27] Martínez-villate, G. C., and Martínez-correal, G. Estimación de parámetros genéticos de edad al primer parto e intervalo entre partos de vacas criollas Sanmartineras (SM). *Orinoquia* 13, 2 (2009), 113–125.

- [28] Mora Herran, C. O. Evaluación de la edad al primer parto y su incidencia en la vida productiva y reproductiva de las novillas Brahman. *Trabajo de grado. Universidad de la Salle Facultad de Zootecnia Bogotá, DC* (2005).
- [29] Munévar Martínez, G. Blanco orejinegro, clave para cruces. *Carta Ganadera (Colombia)* 27, 8 (1990), 4–5.
- [30] Nadarajah, K., and Burnside, E. B. Relationships among gestation length, calving easy and calf mortality in Ontario Holstein cattle. *J. Anim. Sci* 67, Suppl (1989), 87.
- [31] Ossa, G. A., Pérez, J. E., and Suárez, M. A. Valores genéticos de caracteres productivos y reproductivos en bovinos Romosinuano. *Corpoica Ciencia y Tecnología Agropecuaria* 9, 1 (2008), 93.
- [32] Ossa, G. A., and Suárez, M. A. Factores ambientales y genéticos que influyen la edad al primer parto y el intervalo entre partos en hembras de la raza criolla Romosinuano. *Corpoica Ciencia y Tecnología Agropecuaria* 8, 2 (2008), 74.
- [33] Ossa Saraz, G. Comportamiento productivo del ganado costeño con cuernos y sus cruces, 1999.
- [34] Pastor Fernández, J. M., Jiménez Fernández, J. M., Salado de la Torre, F., and Molina Alcalá, A. Duración de la gestación en el ganado vacuno de raza retinta. *Feagas* (1997), 99–104.
- [35] Pereira, J. C., Pereira, C. S., and Carneiro, N. M. Relação genética entre características reprodutivas e produtivas de um rebanho bovino da raça Caracu. I. Estimativas de parâmetros genéticos. *Arq. bras. med. vet. zootec* 46, 2 (1994), 149–160.
- [36] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing, 2019.
- [37] Rincón Flórez, J. C., and Quintero Patiño, J. F. Comparación de modelos no lineales para describir el crecimiento en ganado Blanco Orejinegro (BON). *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia* 10, 1 (2015).
- [38] Schams, D., Schallenberger, E., Gombe, S., and Karg, H. Endocrine patterns associated with puberty in male and female cattle. *Journal of reproduction and fertility. Supplement* 30 (1981), 103–110.

- [39] Schwarz, G. Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics* 6, 2 (1978), 461–464.
- [40] Sebastian, J., and Correa, P. Evaluación comparativa de parámetros productivos y reproductivos en ganado Brahmán gris y rojo en un hato puro en Barinas-Venezuela. *Universidad de La Salle* (2016), 59.
- [41] Tobón, Y., Franco, C., Mejía, M., and Martínez, G. Evaluación de algunos caracteres reproductivos en el ganado Blanco Orejinegro (BON), Cebú y sus cruces en zona de ladera. In *Santafé de Bogotá, Col. 3er Congreso Iberoamericano de razas autóctonas y criollas. p* (1996), vol. 497.
- [42] Vergara, O., Cerón, M., Hurtado, N., Arboleda, E., Granada, J., and Rúa, C. Estimación de la heredabilidad del intervalo de partos en bovinos cruzados. *Revista MVZ Córdoba* 13, 1 (2008), 1192–1196.
- [43] Vieira, D. H. Efeitos não genéticos sobre as características reprodutivas de fêmeas da raça Nelore. Master’s thesis, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2008.

Capítulo 2

Parámetros y tendencias genéticas para características reproductivas en el ganado Blanco Orejinegro (BON) de Colombia

El contenido de este capítulo fue sometido en la Revista Semina: Ciências Agrárias, ISSN 1676-546X (versión impresa), ISSN 1679-0359 (versión en línea).

2.1. Resumen

El ganado Blanco Orejinegro (BON), es un recurso zoogenético importante, pero aún existe desconocimiento sobre los parámetros y tendencias genéticas para características reproductivas en esta raza. Por lo tanto, el objetivo fue estimar parámetros y tendencias genéticas para intervalo entre parto (IEP), edad al primer parto (EPP), duración de la gestación (DG) y número de partos máximos (NPmax) en la raza BON. Se contó con 7799 registros genealógicos, mediante el programa MTDFREML, se estimaron los componentes de varianza, heredabilidad (h^2), repetibilidad (rep) y valores genéticos (VG), para IEP (n=3308), EPP (n=729), DG (n=306) y NPmax (n=102), además del coeficiente de endogamia (F) en la población. Las tendencias genéticas se determinaron mediante regresión lineal utilizando el Software R. Finalmente, se clasificaron los animales como endogámicos ($F>0$) y no endogámicos ($F=0$) y se determinó el efecto de la endogamia sobre el desempeño reproductivo con un modelo lineal generalizado utilizando R. Se observó un F medio de $4.41\% \pm 0.06$. La h^2 para el IEP fue 0.11 ± 0.03 con una repetibilidad del 0.15 ± 0.04 ; para el NPmax la h^2 fue 0.87 ± 0.79 ; para EPP la h^2 fue 0.00 ± 0.05 , y para DG la h^2 fue 0.00 ± 0.08 . La tendencia genética para IEP y NPmax fue -0.01 días/año. Finalmente, para IEP se evidenció depresión endogámica, aumentando el IEP con el incremento de la endogamia. Los resultados indican una influencia ambiental importante en las características reproductivas. La heredabilidad para IEP sugiere que a través de la selección podría lograrse progreso genético, aunque la depresión endogámica evidenciada plantea la necesidad de controlar la endogamia para conservar el recurso genético.

Palabras Claves: consanguinidad, heredabilidad, depresión endogámica, evaluación genética.

2.2. Introducción

Colombia es el país de Suramérica que presenta mayor diversidad de ganados criollos, cuenta con 8 razas criollas de ganado bovino, originarias del ganado europeo traído en el segundo viaje de Cristóbal Colón (1493) y dos razas sintéticas [18]. Las razas autóctonas, como el ganando criollo Blanco Orejinegro (BON), cuentan con más de 500 años de adaptación a las condiciones del trópico colombiano [18], y han estado expuestas a niveles bajos de selección artificial [11]. Durante muchos años la ganadería en Colombia estuvo constituida exclusivamente por animales criollos entre los cuales se destaca el ganado BON [15]. Por lo tanto, esta raza ha adoptado ventajas a nivel productivo como resistencia a enfermedades propias de la región y adaptabilidad a la diversidad climática del país.

El ganado BON se caracteriza por ser una raza dócil, presenta buenos parámetros reproductivos como son alta fertilidad, facilidad al parto, buena habilidad materna y longevidad, lo cual representa un efecto importante en los costos de producción y constituye una ventaja adaptativa frente al ganado foráneo [15], aunque en general, existe desconocimiento de las bondades de esta raza. Este recurso criollo es de gran valor económico en la ganadería del país y para regiones tropicales similares, más aún, si se tienen en cuenta los desafíos asociados al cambio climático, que pueden provocar un aumento en los costos de producción, especialmente en producciones con animales de poca adaptabilidad y resistencia, puesto que, se deben mejorar las condiciones ambientales del sistema de producción para no afectar la productividad [5]. Por tal razón, es fundamental la conservación del germoplasma del ganado criollo; sin embargo, el uso de razas foráneas ha ido en aumento por tener mejores índices productivos, lo que ha generado una disminución de la población de ganado criollo, entre ellos la raza BON, de la cual se desconocen no solo sus parámetros reproductivos, sino también los niveles y efectos de consanguinidad sobre la reproducción.

La reproducción es un reflejo de la adaptación y es importante en la conservación del recurso genético y en la producción de alimentos de origen animal [24]. La variación en el rendimiento reproductivo depende de factores ambientales y genéticos [8] y entender esta variación puede ser determinante en la conservación, por lo que los programas de evaluación genética son importantes, principalmente cuando se consideran características reproductivas y de adaptabilidad. Estos programas buscan determinar la proporción de la variación de un rasgo que es debido a la genética, considerando factores

no genéticos que influyen en su expresión, con el fin de aumentar las frecuencias de genes favorables para determinado carácter [24], por medio de selección mediante valores genéticos estimados. Para esto, es necesario contar con información de registros de los animales o de progenies, para poder estimar parámetros genéticos y así, determinar si existe la posibilidad de conseguir mejoras genéticas para una determinada característica mediante selección. Los parámetros genéticos con los cuales se establecen los programas de mejoramiento son: heredabilidad, repetibilidad, correlaciones genéticas y endogamia.

La heredabilidad (h^2) es importante para la selección, debido a que determina la cantidad de variación total que es atribuida al efecto directo de los genes [28]. Por su parte, la repetibilidad (r) determina la correlación que existe entre medidas repetibles de una misma característica en un mismo animal, teniendo en cuenta las condiciones ambientales constantes a través del tiempo [28]. El estudio de la endogamia también es importante en la producción, ya que se asocia con una depresión en el comportamiento productivo y reproductivo [10] y es importante tener conocimiento de ella para poder hacer control efectivo de apareamientos. Además, las tendencias genéticas ayudan a comprender el efecto que tiene la selección o si hay variabilidad a través de los años en los sistemas de producción [8]. El conocimiento de los parámetros genéticos, las tendencias genéticas y la depresión endogámica, es fundamental, puesto que, ayudan a establecer una base para justificar la toma de decisiones en los programas de selección, manejo y nutrición, con el fin de mejorar la eficiencia reproductiva en los animales BON. Por lo anterior, este estudio tuvo como objetivo estimar los parámetros y las tendencias genéticas de los rasgos reproductivos, intervalo entre partos (IEP), edad al primer parto (EPP), duración de la gestación (DG) y número de partos máximo (NPmax) del ganado BON de Colombia.

2.3. Materiales y métodos

Se analizaron los registros de animales BON recopilados entre 1981 y 2018 de 14 hatos colombianos, ubicados en 6 departamentos de Colombia, Antioquia, Caldas, Cundinamarca, Meta, Risaralda y Tolima. En todos los sistemas de producción, los animales se mantuvieron bajo pastoreo rotacional con suplementación mineral y monta natural.

Para este estudio se evaluaron parámetros reproductivos como IEP (intervalo entre partos), EPP (edad al primer parto), DG (duración de la gestación) y NPmax (número

de partos máximos). La información se depuró y analizó usando el programa estadístico R versión 3.5.1 [26], eliminando información con identificación dudosa, repetida, información con valores extremos, es decir, tres desviaciones estándar por encima y por debajo de la media de cada rasgo. Los animales fueron seleccionados con base en la identificación, fecha de nacimiento de la madre y de la cría, fecha de servicio fértil, fecha y número de partos, sexo de la cría, peso al nacimiento y al destete de la cría. Para este análisis se incluyó toda la información disponible en el pedigrí, correspondiente a 7799 animales y se realizó la estimación del coeficiente de consanguinidad individual (F) mediante MTDFNRM del programa MTDFREML [2]

Tras la edición de la base de datos quedaron, 3308 registros para IEP, 729 para EPP, 306 para DG y 102 para NPmax. Para este último carácter, solo se tuvo en cuenta información de animales que tenían al menos un parto y la fecha de descarte. Para cada una de las características, se utilizaron las pruebas de Levene y Shapiro-Wilk, con el fin de evaluar los supuestos de homocedasticidad y normalidad de los residuos, respectivamente. Luego, se realizó un análisis descriptivo en el cual se estimó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación (CV) de todas las características mediante el software R [26]. La base de datos para el análisis tenía variables como hato, año de nacimiento de la vaca, año de parto, número de parto (NP) y sexo de la cría, peso al nacimiento y al destete de la cría, época de parto y época de nacimiento de la vaca. Las dos últimas variables difieren, debido, a que se presentan en diferentes momentos y pueden influir en la variabilidad de las características. La época de parto y época de nacimiento de la vaca fueron conformadas por dos periodos de lluvias comprendido el primero entre los meses de abril a junio, y el segundo entre octubre a diciembre; así mismo, dos periodos secos, el primero entre los meses de enero a marzo y el segundo entre julio y septiembre.

La elección del modelo a ser utilizado en la evaluación genética para cada característica fue descrito en un análisis previo por González-Herrera et al (2020) [13], quienes probaron diferentes modelos para poder identificar aquellos que se ajustaban mejor a la descripción de la variabilidad de las características, con base en los criterios de bondad de ajuste de modelos, de acuerdo a un menor AIC, BIC y mayor R^2 . También, se formaron grupos contemporáneos (GC) teniendo en cuenta un mínimo de 5 observaciones por GC. Los GC se formaron de manera diferente para cada característica considerando que todas las características presentan condiciones diferentes y por lo cual, no se podían definir de la misma manera. Sin embargo, muchos grupos contemporáneos

tenían variables en común, de tal modo, para IEP el GC se formó a partir de la concatenación del hato, año de parto y época de parto, para EPP se formó a partir del hato, época de nacimiento y año de nacimiento de la vaca, para DG se formó a partir del año de parto, la época de parto y sexo de la cría y para el NPmax se formó a partir de la concatenación del año de nacimiento de la vaca y época de parto. A continuación, se describen los modelos usados para cada una de las características reproductivas.

Modelo para IEP: $Y_{ijkl} = \mu + Gc_i + Np_j + Pn_k + An_l + \varepsilon_{ijkl}$

Modelo para EPP: $Y_{ij} = \mu + Gc_i + Pn_j + \varepsilon_{ij}$

Modelo para DG: $Y_{ij} = \mu + Gc_i + Np_j + \varepsilon_{ij}$

Modelo para NPmax: $Y_i = \mu + Gc_i + \varepsilon_i$

Donde: Y_{ijkl} : característica a evaluar (IEP, EPP, DG o NPmax), μ : media poblacional de la característica, Gc_i : Grupo contemporáneo (como se definió anteriormente, $i = 1, 2, 3, \dots, i$), Np_j : efecto fijo del j-ésimo número de parto ($j = 1, 2, \dots, 14$), Pn_k : efecto fijo del k-ésimo peso al nacimiento de la cría, An_l : efecto fijo del l-ésimo año nacimiento de la vaca ($l = 1989, \dots, 2015$) y ε_{ijkl} : error aleatorio asociado a cada observación.

Los componentes de varianza y valores genéticos de cada característica fueron estimados usando un modelo animal univariado, utilizando la metodología del Mejor Predictor Lineal Inssegado (BLUP) con el programa MTDFREML [21], haciendo uso del algoritmo de máxima verosimilitud restringida libre de derivadas [2]. Se estimaron, además, valores de h^2 y repetibilidad con su respectivo error estándar.

En la ecuación N° 1, se describe el modelo que se utilizó, el cual fue descrito por Mrode & Thompson (2005) [22].

$$y = Xb + Za + Wap + e \quad (1)$$

Dónde y : vector de observaciones (IEP, EPP, DG o NPmax), b : vector de efectos fijos (Para IEP por ejemplo, se tuvieron en cuenta como efectos fijos: An, NP y GC; dentro del vector de efectos fijos también fue incluido el peso al nacimiento (como covariable), a : vector de los efectos aleatorios genéticos aditivos del animal, ap : vector de los efectos aleatorios de ambiente permanente (para IEP y NPmax), vector del efecto aleatorio del residual; X , W y Z = matrices de incidencia que relacionan los registros con los efectos fijos y aleatorios.

En la ecuación N° 2, la matriz describe los supuestos del modelo para los efectos aleatorios de ambiente permanente, genético aditivo y residual.

$$V \begin{bmatrix} ca \\ ap \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A\sigma_a^2 & 0 & 0 \\ 0 & I\sigma_{ap}^2 & 0 \\ 0 & 0 & I\sigma_e^2 \end{bmatrix} \quad (2)$$

Donde σ_a^2 : es la varianza genética aditiva debido a los efectos genéticos aditivos directos, σ_{ap}^2 : es la varianza de efecto ambiente permanente σ_e^2 : es la varianza de efectos residuales, A es la matriz de parentesco aditiva e I es una matriz identidad.

En la ecuación N° 3, describe el modelo mixto para el mejor estimador lineal insesgado (BLUE) de las funciones estimables de y , y para el mejor predictor lineal insesgado (BLUP) de a y ap como se describe en Mrode & Thompson, (2005) [22].

$$\begin{bmatrix} b \\ a \\ ap \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'X & X'Z & X'W \\ Z'X & Z'Z + A_{\alpha_1}^{-1} & Z'W \\ W'Z & W'Z & W'W + I_{\alpha_2} \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} X'y \\ Z'y \\ W'y \end{bmatrix} \quad (3)$$

Donde I es la matriz de identidad y el termino α es un escalar que relaciona la varianza del residuo y la varianza genética: $\alpha_1 = \frac{\sigma_e^2}{\sigma_a^2}$ y $\alpha_2 = \frac{\sigma_e^2}{\sigma_{ap}^2}$

En la ecuación N° 4, se describe la manera cómo se estimó la repetibilidad, como fue descrito por Falconer & Mackay (1996) [10].

$$r = \frac{\sigma_a^2 + \sigma_p^2}{\sigma_a^2 + \sigma_{ap}^2 + \sigma_e^2} \quad (4)$$

Donde, σ_a^2 : varianza genética aditiva; σ_{ap}^2 : varianza de ambiente permanente; σ_e^2 : varianza del error.

Para calcular las tendencias genéticas se obtuvieron las medias de los valores genéticos por año y mediante una regresión lineal se determinó cuál fue la tendencia genética a lo largo del tiempo (en años), lo que se representó en un gráfico apoyado en las

ecuaciones de regresión correspondientes usando el programa estadístico R versión 3.5.1 [26]. Finalmente, a partir de las estimaciones de endogamia según Wright (1922), se clasificaron los animales como endogámicos ($F > 0$) y no endogámicos ($F < 0$) y se determinó el efecto de la endogamia sobre los valores genéticos mediante un modelo lineal generalizado en el software R [26], usando los valores genéticos como variable respuesta y ser o no endogámico como variable predictora.

En la ecuación N° 5, se describe el cálculo del coeficiente de endogamia descrito por Wright (1922).

$$R_{XY} = \sum \left(\frac{1}{2} \right)^{n+n'} (1 + F_{CA}) / \sqrt{(1 + F_X) \sqrt{(1 + F_Y)}} \quad (5)$$

Donde: R_{XY} es el coeficiente de relación entre X y Y ; n y n' son los números de generaciones desde X y Y , respectivamente, hasta CA (ancestro común); F_X, F_Y son el coeficiente de relación para los individuos X y Y . El coeficiente de endogamia de un animal Z (descendiente de X, Y) se obtiene sumando 1 a la suma del número de generaciones $F_Z = \sum \left(\frac{1}{2} \right)^{n+n'+1} (1 + F_{CA})$, en donde F_Z es el coeficiente de endogamia del individuo Z .

2.4. Resultados y discusión

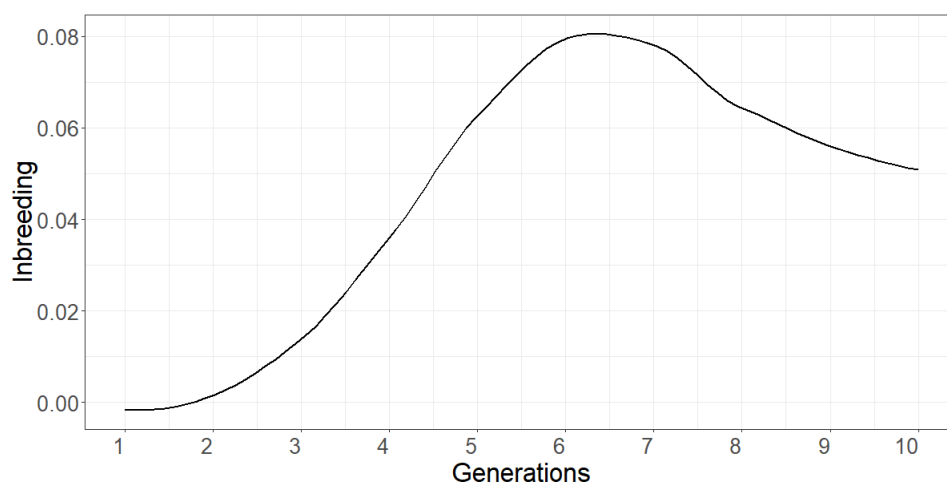
Resultados

En este estudio las hembras BON mostraron un importante indicador de eficiencia reproductiva, para IEP la media fue 469 ± 112.18 días, para EPP fue 1108 ± 160.23 días (36.40 meses), para DG fue 282.17 ± 11.07 días y para NPmax fue 7.93 ± 3.10 partos, resultado importante, ya que es un reflejo de longevidad en el ganado BON.

La genealogía de este estudio contó con información completa de 14 hatos, lo que hace que este trabajo sea pionero y el más representativo en la raza, comparado con otros estudios, en los que no se utilizó tanta información, proveniente de tantos hatos y con pedigrís tan completos en ganado BON. La genealogía estuvo conformada por 7799

animales (10 generaciones), con un tamaño familiar paterno máximo de 252 animales y materno de 35 animales. Los diez padres con más hijos sumaron 1735 descendientes. En general se reportó un total de 396 padres y 2140 madres diferentes. El coeficiente de endogamia medio reportado en la población evaluada fue de 4.41 %, y en la figura N° 2.1 se observa la variación de la endogamia a través de las generaciones, con valores bajos en algunas generaciones y con aumento progresivo de este parámetro, en las 3 últimas generaciones.

Figuras 2.1: Coeficiente de endogamia (F) por pedigrí en el ganado BON de Colombia a través de 10 generaciones.



Posteriormente, se estimaron las heredabilidades para las características reproductivas evaluadas. En la tabla N° 2.1 se presentan los parámetros genéticos de las diferentes características evaluadas en el presente estudio (resaltados en negrilla) y en otros estudios, donde se observa que el IEP en la población BON de este estudio mostró una heredabilidad baja de 0.11 ± 0.03 , lo que significa que el intervalo entre partos depende en un 11 % de la variación genética aditiva de los animales y el 89 % es debido a otras fuentes de variación, además, se determinó que la repetibilidad de la característica fue 0.15.

La EPP y DG mostraron heredabilidades de 0.00 ± 0.05 y 0.00 ± 0.08 , respectivamente; para el NPmax se observó una heredabilidad de 0.87 ± 0.79 , lo que quiere decir que las hembras BON mostraron tener buena longevidad y alta heredabilidad para esta característica (Tabla N° 2.1). Por tanto, el resultado de este carácter, indica que el

87 % de las diferencias en el fenotipo de los animales para esta característica, depende de las variaciones genético-aditivas, aunque con alto error estándar.

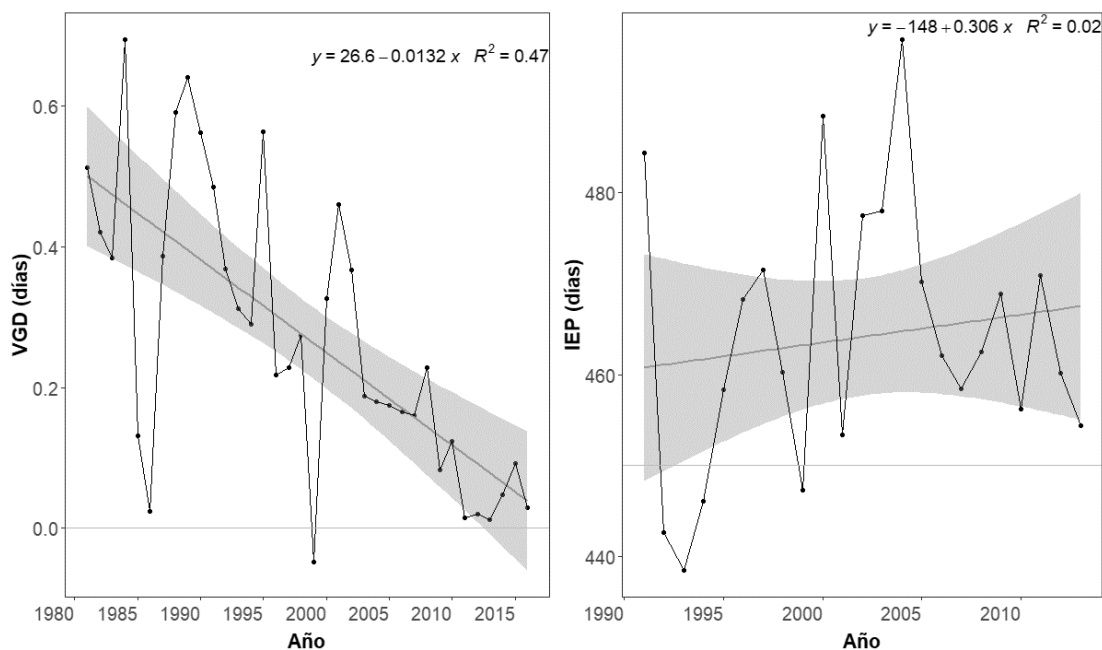
Tablas 2.1: Parámetros genéticos para características reproductivas en el ganado BON de Colombia y diferentes razas de ganado bovino.

Característica	Raza	Autor	h^2	σ_a^2	σ_{ap}^2	σ_p^2	σ_e^2
IEP	BON	2020	0.11 ± 0.03	1082.21	459.88	10195.32	8653.23
	Cruces	[34]	$0.15 + 0.07$	1107.51	0.79	7421.52	6323.21
	BON	[17]	$0.13 + 0.03$	6.51	0.12	51.57	45.06
	Brahman	[9]	0.15 ± 0.07	1743	0.00	11613	9870.1
	Hanwoo	[16]	0.03 ± 0.01	19.8	6.73	762.94	736.41
EPP	BON	2020	0.00 ± 0.05	1.00	—	24.49	24.48
	BON	[17]	$0.15 + 0.02$	157.16	-	1061.17	904.01
	Brahman	[9]	0.46 ± 0.14	4003.40	-	8583.6	4580.2
	Hanwoo	[16]	0.10 ± 0.01	427.78	-	4128.1	3700.3
DG	BON	2020	0.00 ± 0.08	0.02	0.00	112.78	112.76
	Holstein y Pardo Suizo	[27]	$0.08 + 0.05$	5.03	0.00	63.28	57.98
	Hanwoo	[16]	0.13 ± 0.02	3.59	1.57	27.63	22.47
	BON	2020	0.87 ± 0.79	6.9		7.9	1.00
NPmax	Charolais y Alberdeen Angus	[3]	$0.03 + 0.00$	0.68	-	18.48	1149

Heredabilidad (h^2), Varianza genética aditiva (σ_a^2), Varianza del ambiente permanente (σ_{ap}^2) Varianza fenotípica (σ_p^2), Varianza del error (σ_e^2), intervalo entre partos (IEP), edad al primer parto (EPP), duración de la gestación (DG), Número de partos máximos (NPmax)

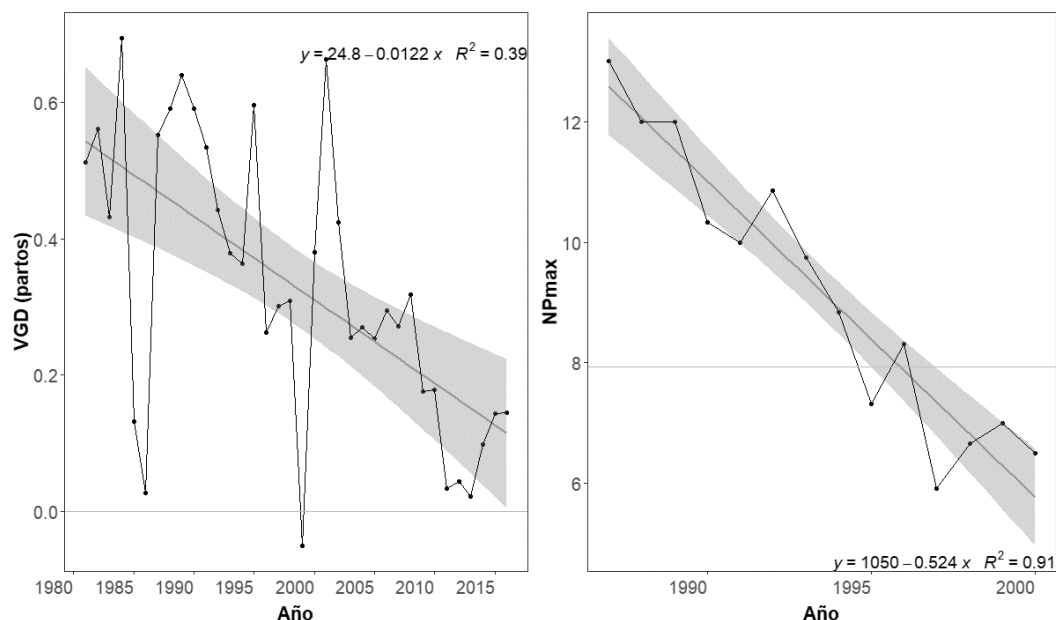
Como evidencia la figura N° 2.2 (izquierda), para el IEP la tendencia genética fue negativa ($p < 0.05$) indicando un progreso genético de -0.01 días/año ($R^2 = 0.47$) de IEP; este resultado muestra una baja reducción de tiempo a través de los años de esta característica. Sin embargo, como evidencia la figura N° 2.2 (derecha), la tendencia fenotípica fue positiva de 0.31 días/año ($R^2 = 0.02$) indicando que, para esta característica, la mayor proporción de la variabilidad está dada por cambios ambientales a través de los años.

Figuras 2.2: Tendencias genética (izquierda) y fenotípica (derecha) por año para la característica IEP en hembras de la raza BON de Colombia.



La Figura N° 2.3 izquierda, muestra que para NPmax la tendencia genética fue negativa ($p < 0.05$) indicando un progreso genético de 0.01 partos menos por año ($R^2 = 0.39$). La tendencia fenotípica fue negativa no significativa de 0.05 menos partos por año ($R^2 = 0.91$), el comportamiento de NPmax a través de los años es preocupante, anteriormente las vacas en promedio tenía más de 12 partos y hoy en día el promedio es de 6 patos, sin embargo, sería muy importante tener un número mayor de registros para que el resultado de esta característica sea más concluyente (para este caso se contó con 102 registros).

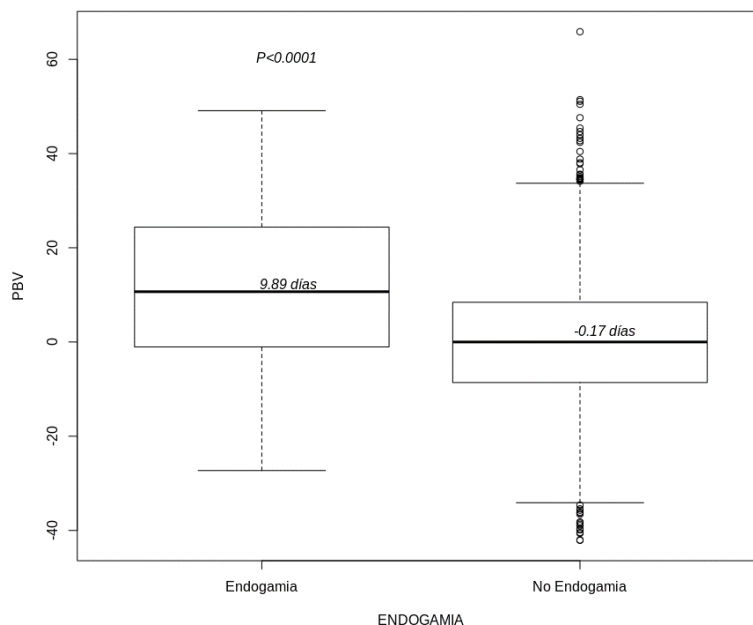
Figuras 2.3: Tendencias genética (izquierda) y fenotípica (derecha) por año para la característica NPmax en hembras de la raza BON de Colombia.



Para EPP y DG no se estimaron las tendencias genéticas, ni la depresión endogámica ya que presentaron heredabilidades cercanas a cero y estimar valores genéticos no tenía mucho sentido. Además, para el NPmax la cantidad de registros fueron escasos con un error estándar alto, por lo tanto, se decidió no evaluar la depresión endogámica para estas características y sólo se tuvo en cuenta para IEP.

Con respecto al análisis de la relación entre la endogamia y los valores genéticos para el IEP, se encontró un efecto de depresión endogámica para la característica. Respecto a la depresión endogámica, se observó un aumento de 0.43 días de intervalo entre partos por un incremento en la endogamia del 1 %; en consecuencia, los animales endogámicos ($F > 0$) tuvieron un promedio de los valores genéticos para IEP de 9.89 ± 26 días y los no endogámicos de 0.17 ± 0.38 días ($p < 0.0001$) (Figura N° 2.4).

Figuras 2.4: Diagrama de cajas y bigotes para la característica IEP en el ganado BON de Colombia de acuerdo a si presentaban ($F>0$) o no endogamia ($F<0$).



Discusión

El intervalo entre partos (IEP) para las hembras BON de Colombia reportado en este trabajo de 469 días en promedio, fue inferior al reportado en otras razas tanto criollas: Sanmartinero de 500 días [6] como foráneas: Brahman de Venezuela de 535.50 días [29] o sus cruces BONxCebú y BONxAngusxCebú de 544 días [34].

La edad promedio al primer parto (EPP) de 1108 días (36.9 meses), fue menor a la reportado en la literatura reflejando una importante precocidad y fertilidad de las hembras BON frente a otras razas criollas colombianas como en Sanmartinero 37.86 meses [6], Romosinuano 38.09 meses [24]. y en Costeño con Cuernos de 39 meses [25].

La duración de la gestación (DG) mostró valores en este estudio de 282.17 días, menores que en Costeño con Cuernos de 288.60 días [25], ganado coreano Hanwoo de 286.39 [16] y la raza Rubia Gallega de 291.41 días [12], lo cual es importante porque las crías no nacen tan grandes, lo que disminuye la posibilidad de distocias.

Para la característica número de partos máximos (NPmax) de hembras BON de Colombia el valor reportado de 7.93 partos en promedio, con un primer parto los 3.03 años y un IEP de 469 días, se traduciría en una longevidad de 13 años en promedio para las vacas BON, que es superior al reportado en otras razas donde se han encontrado valores de longevidad más cortas como en la raza Avileña de 6.50 años [7]. En general el ganado BON de Colombia presentó buenos parámetros reproductivos respecto a otras razas criollas y foráneas, lo cual es importante para crear estrategias encaminadas a mejorar los índices reproductivos en esta raza con el fin de hacer programas de selección y mejoramiento genético. Además, confirma lo mencionado en párrafos previos y que tiene que ver con el buen comportamiento reproductivo de esta raza, siendo este un valor agregado para que muchos productores de Colombia hagan uso de este recurso genéticos, con el fin de mejorar la rentabilidad de los sistemas de producción de carne.

La endogamia reportada en este estudio fue de 4.41 % para el ganado BON de Colombia, lo que indica niveles importantes de consanguinidad que pueden afectar el rendimiento de los animales, en términos de reproducción, fertilidad y salud [20]. Sin embargo, en estudios previos se reportaron endogamias medias más altas en esta raza. Por ejemplo, en el año 2008 se reportó un coeficiente de endogamia medio en una población de 21 animales de 24.50 % [4] y de 12.20 % en un estudio realizado en el 2001 por Oliveira et al [23]. De igual modo, en razas foráneas como Holstein Irlandés se reportaron endogamias altas de 12.50 % [19]; mientras que en otro estudio en la misma raza fue de 6.25 % [20]. Las consecuencias de la alta endogamia conducen a la depresión endogámica, que es una reducción del valor genético medio, en especial, de los caracteres reproductivos [10].

En la tabla N° 2.1 se muestran de manera más detallada los parámetros genéticos de las características reproductivas en razas de ganado reportadas por diferentes autores. La heredabilidad encontrada para el IEP de vacas BON de Colombia fue baja 0.11 ± 0.03 . Este resultado fue similar al reportado en el año 2012 en la raza BON observándose una h^2 de 0.13 ± 0.03 y una repetibilidad del 0.12 [17]. En otro estudio realizado en una población con individuos puros de BON y cruces (BON x Cebú y BON x Angus x Cebú) la h^2 fue de 0.15 ± 0.07 [34]. En la raza española Asturiana de los Valles se han reportado valores de h^2 similares a los de esta investigación, de 0.12 ± 0.03 [14], incluso, se han reportado heredabilidades para IEP más bajas como en el caso del ganado Romosinuano de 0.05 ± 0.04 [24], Brahman de 0.00 ± 0.06 [35] y Hanwoo de

0.01 ± 0.05 [16]. Lo anterior, sugiere que el mejoramiento para la característica IEP depende principalmente del mejoramiento de condiciones como la alimentación y de efectos ambientales que contribuyan a la recuperación de la hembra; sin embargo, se puede obtener progreso genético a largo plazo.

La heredabilidad para EPP encontrada para las hembras BON de Colombia fue cercana a cero (Tabla 2.1), este resultado difiere a lo reportado previamente en ganado BON, en el estudio de Rocha (2012) [17] en la raza BON la h^2 fue 0.15 ± 0.02 , en cruces BON x Cebú la h^2 fue 0.15 ± 0.13 [34]; en Romosinuano de 0.16 ± 0.086 [31]; en la raza Negra Japonesa de 0.18 ± 0.02 [30]; incluso valores tan altos en razas como Brahman cuya estimativa de h^2 para EPP fue de 0.46 ± 0.14 [33]. Lo anterior, refleja que la mejora genética para la característica EPP en la raza BON de Colombia será lenta, lo que implica que la mejora de la nutrición y un adecuado manejo de vacas y novillas llevaría a una mejor expresión y a un progreso genético más rápido para la EPP.

La duración de la gestación (DG) es una característica que además de estar sujeta a condiciones ambientales importantes, también puede estar sujeta a factores maternos, fetales, ambientales y genéticos [12]. La heredabilidad para esta característica fue cercana cero en hembras BON de Colombia (Tabla 2.1). Este resultado es acorde con lo encontrado por otros autores que reportaron valores bajos; en hembras Holstein y Pardo Suizo se evidenció h^2 de 0.08 ± 0.05 [27], en la raza Negra Japonesa de 0.08 ± 0.02 [30]. Sin embargo, el resultado encontrado en el presente estudio difiere con otros reportes en donde las heredabilidades fueron más altas, como encontrado en la raza Asturiana de los Valles de 0.15 ± 0.03 [14].

Respecto a la característica NPmax en razas criollas la información es limitada, ya que no se mide comúnmente. Estudios en razas foráneas reportaron heredabilidades más bajas a las presentadas en este estudio para hembras BON de Colombia. En ganado Charolais y Aberdeen Angus la heredabilidad fue de 0.14 (Tabla N° 2.1) [3]. El resultado de este estudio es importante, ya que al tener hembras BON más longevas se aumenta la eficiencia del hato al reducir los costos relacionados con reemplazos. Sin embargo, se debe tener cuidado con el resultado de esta característica en este estudio, debido a que presenta un error estándar muy grande, lo cual puede ser explicado por el bajo número de registros reportados para el análisis de esta característica.

La tendencia genética reportada en IEP para hembras BON de Colombia, está acorde a la reportada por Vergara et al. (2008) en hembras producto del cruce entre las razas Angus, BON y Cebú, evidenciando en nuestro estudio tendencias negativas en el IEP entre el primer y segundo parto (-0.32 ± 0.09 días/año) y entre el intervalo entre el segundo y tercer parto (-1.16 ± 0.48 días/año), con mayor reducción del IEP entre 1989 y 2004 (Figura 2.2). En otras razas donde la selección es más fuerte, se evidencia mayor reducción del IEP como es el caso del ganado Holstein de Brasil (21.4 días/año) [32]. Una posible explicación del comportamiento de las tendencias genéticas en este estudio es que la selección que se ha ido implementando en los últimos años ha proporcionado pequeñas mejoras en la población BON; sin embargo, se presentó también algún factor ambiental a favor durante estos años sobre el desempeño medio de las hembras

Respecto a la depresión endogámica para la característica IEP, estudios en razas especializadas reportan un comportamiento similar al encontrado en este estudio. En vacas Irlandesas Holstein, se evidenció en animales endogámicos intervalos de 8.8 días más largos respecto a individuos no endogámicos [19] y también se reportó en este estudio que la endogamia puede tener un efecto negativo sobre la producción de leche, la fertilidad y supervivencia en los animales. De otro lado, en el estudio reportado por [1], en vacas Holstein y Jersey de Costa Rica, se observó que los animales con bajos niveles de endogamia presentaban en media 18 días menos de IEP con relación a los animales más endogámicos. La depresión endogámica causa una disminución del rendimiento de un animal. La disminución de la frecuencia de individuos heterocigotos significa un riesgo no solo en programas de reproducción, sino en la conservación del recurso criollo, lo que plantea la importancia de realizar programas de control de endogamia en el ganado BON de Colombia, con el fin de contribuir a la conservación de este recurso genético de Colombia.

2.5. Conclusiones

Las características reproductivas evaluadas a excepción del NPmax presentan heredabilidades bajas, lo cual significa que el progreso genético para ellas podría ser lento, ya que tienen gran dependencia del ambiente. Respecto a las tendencias genéticas de IEP y NPmax fueron negativas y mostraron variabilidad a través de los años.

Por último, la depresión endogámica para IEP causó un aumento de 0.43 días de intervalo entre parto por cada incremento en el coeficiente de endogamia del 1 %. Por lo tanto, el análisis anterior muestra una tendencia a la selección de las características reproductivas, además, la depresión endogámica afecta el intervalo entre partos, lo que plantea la importancia de realizar la evaluación de la endogamia más profundamente y entender la manera como se ha desarrollado la selección en la población BON en las últimas generaciones, de modo que en el próximo capítulo se intentará abordar ese tema.

Para mejorar las estimaciones de estas características se deben hacer más investigaciones donde se aumente el tamaño de la muestra para cada parámetro, en especial para N_{pmax} ; sin embargo, se debe considerar que existe una influencia ambiental importante sobre los rasgos reproductivos.

Referencias

- [1] Aguirre-Valverde, J., Vargas-Leitón, B., and Romero-Zuñiga, J. J. Efectos de la endogamia sobre parámetros reproductivos en vacas Holstein y Jersey de Costa Rica. *Agronomía Mesoamericana* 24, 2 (2013), 245.
- [2] Boldman, K., Kriese, L., Van Vleck, L., Tassell, C., and Kachman, S. A manual for use of mtdfreml - a set of programs to obtain estimates of variances and covariances (draft). *USDA, ARS* (01 1995).
- [3] Brzáková, M., Svitáková, A., Čítek, J., Veselá, Z., and Vostrý, L. Genetic parameters of longevity for improving profitability of beef cattle. *Journal of animal science* 97, 1 (2019), 19–28.
- [4] Cañas Á, J., Ramirez, J. T., Arboleda, O. A., Ochoa, J. S., Vergara, O. G., and Cerón-Muñoz, M. Estimación De Parámetros Genéticos Para Peso Al Destete En Ganado Blanco Orejinegro (Bon) En El Noroccidente Colombiano Estimation of Genetic Parameters for Weaning Weight in White Orejinegro Cattle in the Colombian Northwest. *Rev.MVZ Córdoba* 13, 1 (2008), 1138–1145.
- [5] Canaza-Cayo, A. W., Lopes, P. S., Cobuci, J. A., Martins, M. F., and da Silva, M. V. G. B. Genetic parameters of milk production and reproduction traits of Girolando cattle in Brazil. *Italian Journal of Animal Science* 17, 1 (2018), 22–30.
- [6] Correial, G. M., and Henao, F. G. El ganado criollo Sanmartinero (SM) y su potencial productivo. *Animal Genetic Resources/Resources génétiques animales/Recursos genéticos animales* 28 (2000), 7–17.
- [7] Díaz, C., Chirinos, Z., Moreno, A., and Carabaño, M. J. Preliminary analysis of functional longevity in the Avileña Negra Ibérica beef cattle breed. In *Proceeding of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production* (2002), vol. 29, pp. 697–700.
- [8] Eler, J. P., Bignardi, A. B., Ferraz, J. B. S., and Jr, M. L. S. Genetic relationships among traits related to reproduction and growth of Nelore females. *Theriogenology* (2014).

- [9] Estrada-León, R., Magaña, J., and Segura-Correa, J. Parámetros genéticos para caracteres reproductivos de vacas brahman en un hato del sureste de México. *Tropical and Subtropical Agroecosystems* 8, 3 (2008), 259–263.
- [10] Falconer, D. S., and Mackay, T. F. C. *Introduction to quantitative genetics*, 4th ed. Burnt Mill, England : Longman, 1996. Previous ed.: 1989.
- [11] Giovambattista, G., Ripoli, M. V., Peral-Garcia, P., and Bouzat, J. L. Indigenous domestic breeds as reservoirs of genetic diversity: The Argentinean Creole cattle. *Animal Genetics* 32, 5 (2001), 240–247.
- [12] González, J. J. B., Arias, L. A. Q., Martínez, A. I. P., Ruibal, S., and Rodríguez, J. D. Duración del período gestacional en la raza Rubia Gallega. *Recursos rurales: revista oficial do Instituto de Biodiversidade Agraria e Desenvolvimento Rural (IBADER)* 1, 2 (2006), 35–39.
- [13] González Herrera, L. G., Rincón Flórez, J. C., González Corrales, J. C., Londoño Gil, M., Caivio Nasner, S. L., Saldarriaga Saldarriaga, A., and López Herrea, A. *Evaluación genética de ganado Blanco Orejinegro (BON) de Colombia*. Universidad Nacional de Colombia, 2020.
- [14] Goyache, F., and Gutierrez, J. P. Heritability of reproductive traits in Asturiana de los Valles beef cattle breed. *Archives Animal Breeding* 44, 5 (2001), 489–496.
- [15] López, A., Saldarriaga, O., Arango, A., Rugeles, M., Zuluaga, F., Olivera, M., Bermúdez, N., Bedoya, G., and Ossa, J. Ganado Blanco Orejinegro (BON): Una alternativa para la producción en Colombia. *Rev. colomb. cienc. pecu* 14 (2001), 119–126.
- [16] Lopez, B. I., Son, J.-H., Seo, K., and Lim, D. Estimation of Genetic Parameters for Reproductive Traits in Hanwoo (Korean Cattle). *Animals* 9, 10 (2019), 715.
- [17] M-Rocha, J. F., Gallego, J. L., Vásquez, R. F., Pedraza, J. A., Echeverri, J., Cerón-Muñoz, M. F., and Martínez, R. Estimation of genetic parameters for age at first calving and calving interval in Blanco Orejinegro (BON) breed cattle populations in Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 25, 2 (2012), 220–228.

- [18] Martínez, A., Gama, L. T., Cañón, J., Ginja, C., Delgado, J. V., Dunner, S., Landi, V., Martín-Burriel, I., Penedo, M. C. T., and Rodellar, C. Genetic footprints of Iberian cattle in America 500 years after the arrival of Columbus. *PLoS One* 7, 11 (2012), e49066.
- [19] Mc Parland, S., Kearney, J. F., Rath, M., and Berry, D. P. Inbreeding effects on milk production, calving performance, fertility, and conformation in Irish Holstein-Friesians. *Journal of Dairy Science* 90, 9 (2007), 4411–4419.
- [20] Miglior, F. Impact of inbreeding-Managing a declining Holstein gene pool. In *Proceedings of the 10th World Holstein Friesian Federation Conference, Sydney, Australia* (2000), pp. 108–113.
- [21] Misztal, I., Legarra, A., and Aguilar, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. *Journal of Dairy Science* 92, 9 (2009), 4648–4655.
- [22] Mrode, R., and Thompson, R. *Linear Models for the Prediction of Animal Breeding Values*, 2 ed. CABI Publishing, Trowbridge., 2005.
- [23] Olivera-AM, S. R., Berdugo, J., Ruiz, A., Bedoya, G., Moreno, F., Carvajal, L., Bermúdez, N., Zuluaga, F., Arboleda, J., and Martínez, M. Caracterización de recursos genéticos autóctonos en Colombia. *Revista Escuela General de Policía General Santander* (2000).
- [24] Ossa, G. A., and Suárez, M. A. Factores ambientales y genéticos que influyen la edad al primer parto y el intervalo entre partos en hembras de la raza criolla Romosinuano. *Corpoica Ciencia y Tecnología Agropecuaria* 8, 2 (2008), 74.
- [25] Ossa Saraz, G. Comportamiento productivo del ganado costeño con cuernos y sus cruces, 1999.
- [26] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing, 2019.
- [27] Ríos-Utrera, Á., Vega-Murillo, V. E., Calderón-Robles, R. C., Galavíz-Rodríguez, J. R., and Lagunes-Lagunes, J. Genetic analysis of milk yield of holstein and brown swiss cows under intensive grazing in subtropical conditions. *Revista Científica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia* 22, 6 (2012), 545–552.

- [28] Ruales, F. R., Manrique, C., and Cerón, M. Fundamentos en mejoramiento animal. *Medellín: L Vieco e Hijos Ltda* (2007).
- [29] Sebastian, J., and Correa, P. Evaluación comparativa de parámetros productivos y reproductivos en ganado Brahmán gris y rojo en un ható puro en Barinas-Venezuela. *Universidad de La Salle* (2016), 59.
- [30] Setiaji, A., and Oikawa, T. Genetics of heifer reproductive traits in Japanese Black cattle. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 33, 2 (2019), 197–202.
- [31] Suárez, M., Ossa, G., and Pérez, J. Factores ambientales y genéticos que influyen sobre la edad al primer parto en hembras de la raza R. *Revista MVZ Córdoba* 11, 1 (2006), 738–743.
- [32] Teixeira, N. M., Freitas, A. F., and Ribas, N. P. Tendências genéticas em rebanhos da raça Holandesa no Estado do Paraná. II. Idade ao primeiro parto e primeiro intervalo de partos. *R. Soc. Bras. Zootec* 23, 6 (1994), 992–1001.
- [33] Van der Westhuizen, R. R., Schoeman, S. J., Jordaan, G. F., and Van Wyk, J. B. Genetic parameters for reproductive traits in a beef cattle herd estimated using multitrait analysis. *South African Journal of Animal Science* 31, 1 (2001), 41–48.
- [34] Vergara, O., Cerón, M., Hurtado, N., Arboleda, E., Granada, J., and Rúa, C. Estimación de la heredabilidad del intervalo de partos en bovinos cruzados. *Revista MVZ Córdoba* 13, 1 (2008), 1192–1196.
- [35] Vergara G., O. Estimación de la heredabilidad del intervalo entre partos en ganado cebú. *Revista MVZ Córdoba* 6, 1 (2001), 48–51.

Capítulo 3

Análisis de corridas de homocigosidad y endogamia genómica revelan selección reciente en el ganado Blanco Orejinegro (BON)

El contenido de este capítulo fue sometido en la Revista Journal of Animal Breeding and Genetics, ISSN 0931-2668 (versión impresa), ISSN 1439-0388 (versión en línea).

3.1. Resumen

El ganado Blanco Orejinegro tiene más de 500 años de adaptación al trópico montañoso colombiano, pero se conoce poco sobre la historia genética de la población. El objetivo de este estudio fue estimar los niveles de desequilibrio de ligamiento (LD), el número efectivo (N_e), el coeficiente de endogamia genómico (F) por corridas de homocigosidad (F_{ROH}), matriz de relación genómica (F_{GRM}), exceso de homocigotos (F_{HOM}) e información del pedigrí completo e incompleto ($F_{PEDCOMP}$, F_{PED}) y caracterizar las series de homocigosidad (ROH) en busca de señales de selección. Se genotiparon 419 animales BON, 70 con el chip GGP Bovine 150K y 349 con GGP Bovine 50K, 20 animales se agregaron a los genotipos por imputación. Las estimaciones de LD, segmentos ROH, F_{ROH} y F_{HOM} se realizaron con el programa PLINK v1.90 y R. El N_e mediante SNeP v1.1, y la matriz G con PreGSf90. $F_{PEDCOMP}$ y F_{PED} se estimaron con el programa MTDFNRM. El promedio de LD como r^2 a 1 Mb fue 0.17 ($r^2 > 0.30$ a una distancia de 77.40 kb), el N_e 291 ± 1 . Se identificaron 11,261 segmentos homocigotos con una media de 25.65 ROH/Animal y se observó que el 7.82 % del genoma de la población BON era autocigótico. La mayor parte del genoma estuvo cubierto por ROH largos ($ROH_{>8 \text{ Mb}} = 5.03 \%$), indicando una importante selección reciente. El coeficiente de endogamia promedio para $F_{PEDCOMP}$, F_{PED} , F_{GRM} , F_{HOM} y F_{ROH} fue de 4.41 %, 2.56 %, 3.37 %, 3.32 % y 7.74 %, respectivamente. La mayor correlación entre las diferentes metodologías fue: 0.95 ($F_{PED}-F_{ROH}$) y la menor 0.28 ($F_{GRM}-F_{HOM}$). Se encontró que los ROH hotspots (frecuencia > 0.25) correspondían a genes relacionados

con adaptación a la radiación (*RAD18*, *MC1R*, *RHBDD1*, *SLC1A3*), con la respuesta inmune (*IL7R*, *DROSHA*, *KITLG*) y con procesos reproductivos (*PRLR*, *AGFG1*, *KITLG*, *RHBDD1*), características que se resaltan como las principales bondades del ganado BON.

Palabras Claves: autocigridad, ganado criollo, coeficiente de consanguinidad, series ROH, seales de selecci3n

3.2. Introducci3n

La mayoría de las razas criollas son el resultado de procesos de adaptaci3n por largo tiempo a un medio ambiente específcico; un claro ejemplo de ello es la raza criolla colombiana Blanco Orejinegro (BON), originaria del ganado europeo traído por los espaollos a América, pero con más de 500 años de adaptaci3n a las condiciones del tr3pico colombiano [30], especialmente a la regi3n montañosa de Colombia. Durante muchos años la ganadería en Colombia estuvo constituida exclusivamente por animales criollos que influenciados por la selecci3n natural y artificial adoptaron características de adaptabilidad, resistencia y rusticidad, que pueden ser claves para afrontar desafíos como los asociados al cambio climático. A pesar de la importancia de este recurso genético, la llegada de las razas especializadas llev3 al apareamiento de estos animales foráneos con los criollos, buscando obtener mejores índices productivos, pero olvidando el proceso de adaptaci3n y resistencia que presentaba este ganado criollo. Por ese motivo, el ganado BON disminuy3 su poblaci3n drásticamente, aunque recientemente ha empezado a expandirse por la divulgaci3n de sus bondades [31]. Sin embargo, se conoce poco sobre la diversidad genética actual y algunos parámetros poblacionales de importancia para la utilizaci3n y mejora de la raza, lo que podría ser apoyado con informaci3n genómica.

Los avances en genómica han permitido el uso de cientos de miles de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) para la estimaci3n de parámetros poblacionales, lo que ha posibilitado la cuantificaci3n del nivel de desequilibrio de ligamiento (LD) en diferentes especies de animales, favoreciendo el mapeo de Locus de Caracteres Cuantitativos (QTLs) y la selecci3n de animales. Por otro lado, la informaci3n genómica también

permite una mayor comprensión de la estructura genómica, la historia evolutiva, el número efectivo (N_e) y la estructura de la población, conocimiento de gran relevancia para la conservación de las poblaciones [36, 53].

El tamaño efectivo de la población es importante en ganados criollos porque permite entender las presiones óptimas de selección [48], ya que las poblaciones con tamaños pequeños están limitadas por la necesidad de controlar la endogamia [32], que es una consecuencia del apareamiento entre individuos estrechamente relacionados y que podría tener efectos perjudiciales en el rendimiento y la aptitud de la progenie [5]. La estimación de la endogamia se realiza normalmente a través del coeficiente de endogamia, usando la información del pedigrí con la intención de determinar la probabilidad de que los dos alelos de un gen en un individuo sean idénticos por descendencia (IBD), pero esta es dependiente de la calidad de la información, la profundidad del pedigrí y la completitud, por lo que se han propuesto otras alternativas con información genómica. La endogamia a partir de la información genómica se puede calcular por diferentes metodologías, la primera de ellas empleando la información de marcadores idénticos por estado (IBS), usando los elementos de la diagonal de la matriz de relación genómica (GRM) [57], la segunda basada en el exceso de homocigosidad de los marcadores [21, 44], y la última basada en series de homocigosidad (ROH), que se considera el método más poderoso para identificar regiones IBD y endogamia [13].

Las ROH son elongaciones contiguas de genotipos homocigotos que se encuentran en un individuo debido a que los padres transmiten haplotipos IBD. Las ROH han permitido revelar relaciones genéticas entre los individuos, proporcionan una buena medida de la autocigosidad del genoma individual y poblacional y permiten distinguir entre endogamia reciente y antigua, de acuerdo a los tamaños de las regiones autocigóticas [33]. Por otra parte, las ROH podrían ser usadas para la identificación de señales de selección, ya que estas regiones podrían albergar genes afectados por la selección, que son comunes entre diferentes individuos y tienen alta frecuencia en la población [41]. La evaluación de ROH ha sido empleada recientemente en animales domésticos y tiene una particular importancia en ganados criollos, donde la identificación de genes de adaptación es importante para el futuro de la ganadería, especialmente la tropical. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron: i) estimar los niveles de desequilibrio de ligamiento, ii) calcular el N_e en la población, iii) caracterizar la distribución de

series ROH y autocigosidad en el ganado BON, iv) estimar y comparar el coeficiente de endogamia (F) basado en información de marcadores genómicos (F_{ROH}), (F_{GRM}) y (F_{SNP}) y de pedigrí (F_{PED}) e identificar regiones genómicas ROH hotspots.

3.3. Materiales y métodos

Animales y extracción de ADN: La población en estudio estuvo conformada por un total de 439 animales de 14 hatos de criadores BON de Colombia, de los cuales a 404 se les realizó extracción de ADN a partir de sangre, a 15 a partir de semen y 20 fueron imputados con ayuda del pedigrí. Se seleccionaron los animales más representativos de cada hato (considerando la información del pedigrí), pero también se incluyeron otros animales menos representativos. El tamaño de muestra fue proporcional al tamaño del hato. Se recolectó sangre por punción de la vena coccígea con aguja número 14 utilizando tubo BD vacutainer® con EDTA como anticoagulante a 404 animales. Las muestras obtenidas se conservaron en refrigeración en una nevera portátil hasta ser llevadas al laboratorio multifuncional de la Universidad Tecnológica de Pereira. Una vez en el laboratorio se almacenaron a 4° C hasta la extracción de ADN. Las 15 pajillas de semen de toros con un importante número de hijos se conservaron en termos de nitrógeno a -196° C hasta la extracción de ADN. que se realizó con el kit Thermo Scientific GeneJET Genomic ADN Purification según las recomendaciones del fabricante. Finalmente, el ADN obtenido se almacenó a -20° C.

Posteriormente, se chequeo la calidad del ADN teniendo en cuenta la relación A260/270 (> a 1.70) y la concentración del ADN en ng (> 500 ng) mediante NanoDrop™ 2000/2000c Spectrophotometers (Thermo Scientific™, Madison, WI, USA). También se verificó la integridad del ADN mediante la técnica de electroforesis en un gel de agarosa al 1 % . Después, el ADN total de los individuos seleccionados fue liofilizado usando un equipo Console FreeZone™ (Labconco™, Kansas city, MO, USA) y posteriormente fue enviado a Neogen Genomics (<https://genomics.neogen.com/en>) para el genotipado.

Genotipado: Se genotiparon 419 animales de 6 departamentos de Colombia; 92 de Antioquia, 60 de Caldas, 48 de Cundinamarca, 36 de Meta, 132 de Risaralda y 51 de

Tolima; de los cuales, 116 fueron machos y 303 hembras de todos los grupos etéreos. Los 70 animales más representativos fueron genotipados con el chip de alta densidad GGP Bovine 150K (140,668 SNPs) y 349 con el chip GGP Bovine 50K (48,668 SNPs). En el control de calidad de los datos, se eliminaron INDELS y SNPs en cromosomas sexuales y marcadores mitocondriales o que no tenían posición conocida, usando el software R (R Core Team, 2019). Tras el control para el chip de 150K quedaron 119,841 SNPs y para el chip de 50k quedaron 42,604 SNPs. Los genotipos faltantes se codificaron con 5 utilizando el software PLINK v1.90 [44].

Imputación de genotipos y control de calidad: después de la edición se contó con 33,355 SNPs comunes entre el chip de 150K y el de 50K. El grupo de 150K fue definido como población de referencia para imputación, los SNPs fueron ordenados por cromosomas (1-29) y posición en pb y se incluyó la genealogía con información de 7,799 animales con el fin de mejorar la exactitud de la imputación, la cual se realizó con el programa Fimpute 2.2 [49], logrando una exactitud de la imputación del 97 % . Con la imputación se agregaron 20 animales (18 machos y 2 hembras) que no tenían genotipo, los cuales contaban como mínimo con información de 5 generaciones. La base de datos final contó con 439 animales (134 machos y 305 hembras). Antes y después de la imputación, se descartó la información con call rate < 90 %, utilizando el programa PLINK v1.90 [44]. Finalmente, se retuvieron 118,116 SNPs y 439 animales. El MAF promedio fue de 0.27, la media del call rate por SNP y por individuo fue de 1.00.

Análisis del desequilibrio de ligamiento (LD) y número efectivo de la población (N_e): A partir de la base de datos se estimó el extendido de LD mediante el estadístico r^2 entre todos los pares de SNPs adyacentes para cada autosoma (Hill & Robertson, 1968). Las estimaciones de LD pareado se realizaron desde 0 hasta una distancia máxima de 1Mb en el software PLINK v1.90 [44], mediante el comando `-r2 (-ld-window-r2 0)`. Posteriormente, con el software R [46] se analizó el decaimiento de LD separadas en grupos de distancias (<25 kb, 25-50 kb, 50-100 kb, 100-200 kb, 200-400 kb, 400-500 kb y 0.5-1 Mb) y se graficaron.

Una vez analizado el extendido del LD, los archivos fueron usados para la estimación del N_e de la población mediante el programa SNeP v1.1 [2] que usa archivos PLINK v1.90 para estimar el tamaño de la población efectiva histórica basándose en la relación

entre el extendido del LD (r^2) y la tasa de recombinación, (ignorando mutación), como se muestra en la siguiente ecuación [9].

$$N_{T(t)} = \frac{1}{(4f(c_t))} \left(\frac{1}{E[r_{adj}^2|c_t]} - 1 \right)$$

Donde: $NT(t)$ es el tamaño efectivo de la población hace t generaciones; c_t es la tasa de recombinación hace t generaciones; $E[r_{adj}^2|c_t]$ es la esperanza del desequilibrio de ligamiento ajustada por el sesgo de muestreo, dada una distancia c_t y $f(c_t)$ es una función modificadora de la tasa de recombinación basada en las distancias genética (d) entre dos marcadores. SNeP v1.1 infiere la tasa de recombinación entre un par de SNPs, considerando una relación entre distancias físicas (c) y distancias genéticas (d), con valores por defecto de 1 Mb = 1 cM.

Series de homocigocidad: Los segmentos ROH se identificaron utilizando el software PLINK v1.90 con la opción `-homozyg` y `-homozyg-group` [44] mediante el enfoque de ventana deslizante, con el fin de escanear a lo largo del genotipo de cada individuo y detectar segmentos homocigóticos [16]. Los parámetros y umbrales aplicados para definir un ROH fueron (i) una ventana deslizante de 50 SNPs a través del genoma (`-homozyg-windows-snp`); (ii) una proporción de superposición de ventanas homocigóticas de 0.05 (`-homozyg-windows-threshold`); (iii) longitud mínima para considerar un segmento homocigótico de 1000kb (`-homozyg-kb`); (iv) brecha máxima entre SNPs homocigotos consecutivos de 1000 kb; (v) densidad de un SNP por 50 kb (`-homozyg-density`); (vi) se permitieron un máximo de 5 SNPs con genotipos faltantes (`-homozyg-window-missing`) [13]. (viii) no se permitieron heterocigotos según Ferencaković et al. (2013). Una vez obtenidos los ROH se agruparon en tres clases 1-4 Mb, 4-8 Mb y >8 Mb.

Coefficiente de consanguinidad: Se tomaron en cuenta cuatro tipos de coeficientes de endogamia (F): (i) basada en el pedigrí, tomando un grupo que incluye todos los animales (F_{COMPED}) y un grupo solo con el pedigrí de los animales genotipados (F_{PED}), (ii) a partir de la diagonal de la matriz de relación genómica (matriz G, F_{GRM}), (iii) basada en el exceso de SNP en homocigotos obtenidos como valor esperado de la desviación para la población (F_{HOM}) y (iv) considerando el análisis de ROH (F_{ROH}).

Los F_{PEDCOM} y F_{PED} se estimaron mediante el coeficiente de consanguinidad de Wright basado en un pedigrí de 7,799 animales nacidos entre 1,981 y 2,018 (15 generaciones), con una completitud de 56.90 % e información de 396 padres y 2,140 madres diferentes. La estimación se realizó con el programa MTDFNRM [6].

Para la estimación de F_{GRM} se construyó la matriz G mediante PreGSf90 de la familia de programas BLUPF90 (Misztal et al., 2014) según (VanRaden, 2008), que utiliza la ecuación:

$$G = \frac{ZZ'}{2 \sum_{j=1}^n p_i (1 - p_i)}$$

donde, G es la matriz genómica, Z es una matriz de genotipo que contiene los valores de 0-2p para homocigotos, 1-2p para heterocigotos y 2-2p para homocigotos opuestos, donde p_i es la frecuencia del alelo de referencia en el locus i -th. El coeficiente de endogamia de i animales es igual a $G_{ii} - 1$. Los elementos diagonales de la matriz G representan la relación del animal consigo mismo, por lo tanto, se utilizó para evaluar el coeficiente de endogamia genómica (F_{GRM}).

El segundo método genómico utilizado para estimar F (F_{HOM}) se basa en el exceso de homocigosidad y el valor obtenido como una desviación del homocigoto esperado para la población [21]:

$$F_i = \frac{OH_i - EH}{n - EH}$$

donde, F_i es el coeficiente de endogamia de i -th animal, OH_i es el número de SNP observado considerando todos los SNP homocigotos, n es el número total de SNP, EH es la homocigosidad esperada bajo el equilibrio de Hardy Weinberg. Este análisis se realizó en PLINK v1.90 mediante la opción `-het` [44], teniendo en cuenta que previamente se realizó el pruning de los datos, utilizando la opción `indep-pairwise` (50 10 0.2), que realiza el cálculo de LD pareado en ventanas de 50 SNPs, considerando 10 SNPs para cambiar la ventana en cada paso y con un umbral de $r^2 = 0.20$. A partir de esta información con el comando `-extract` se pueden eliminar los marcadores redundantes para poder realizar la estimación.

Finalmente, los coeficientes de endogamia genómica basados en ROH (F_{ROH}) se estimaron para cada animal según [5].

$$F_{ROH} = -\frac{\sum_j length(ROH_j)}{L}$$

Donde, j es el número de ROH identificado para cada individuo y L es la longitud total del genoma autosómico (2,512,085.51 kb) (ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCA_002263795.2). Los segmentos de ROH se detectaron usando PLINK v1.90 [44]. Para cada animal, F_{ROH} ($F_{ROH1-4\text{ Mb}}$, $F_{ROH4-8\text{ Mb}}$, $F_{ROH>8\text{ Mb}}$) se calculó de acuerdo con la distribución de ROH de tres longitudes mínimas diferentes. Además, se realizaron análisis de correlación entre diferentes coeficientes de endogamia para evaluar la fuerza de la asociación entre las diferentes estimaciones [50].

Identificación de ROH hotspots y análisis funcional: Las regiones de ROH de alta frecuencia compartidas entre los individuos se consideran comúnmente como un reflejo de las presiones de selección en las poblaciones [38]. Por lo tanto, el número de veces que aparece cada SNP en un ROH se estimó utilizando PLINK v1.90 [44]. A partir de la frecuencia de las regiones superpuestas compartidas, se elaboró una representación de diagrama de caja y se consideró el límite del bigote para anotar regiones. Las regiones ROH hotspots fueron identificadas mediante la herramienta Genome Browser de ENSEMBL [20] y los códigos de los genes fueron almacenados para realizar el análisis de anotación funcional mediante la herramienta DAVID v.6.8 [18] (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) que cuenta con bases de datos integradas, de las que se tomó información de Gene Ontology y KEGG. Adicionalmente, con el programa g:Profiler [47], se realizó el análisis funcional usando las bases de datos wikiPathway, con el fin de identificar vías metabólicas de importancia; los dos análisis tuvieron en cuenta un umbral de $p < 0.05$. Finalmente, las regiones fueron analizadas en la base de datos AnimalQTLdb para identificar regiones previamente reportadas [17].

3.4. Resultados y discusión

Desequilibrio de ligamiento (LD)

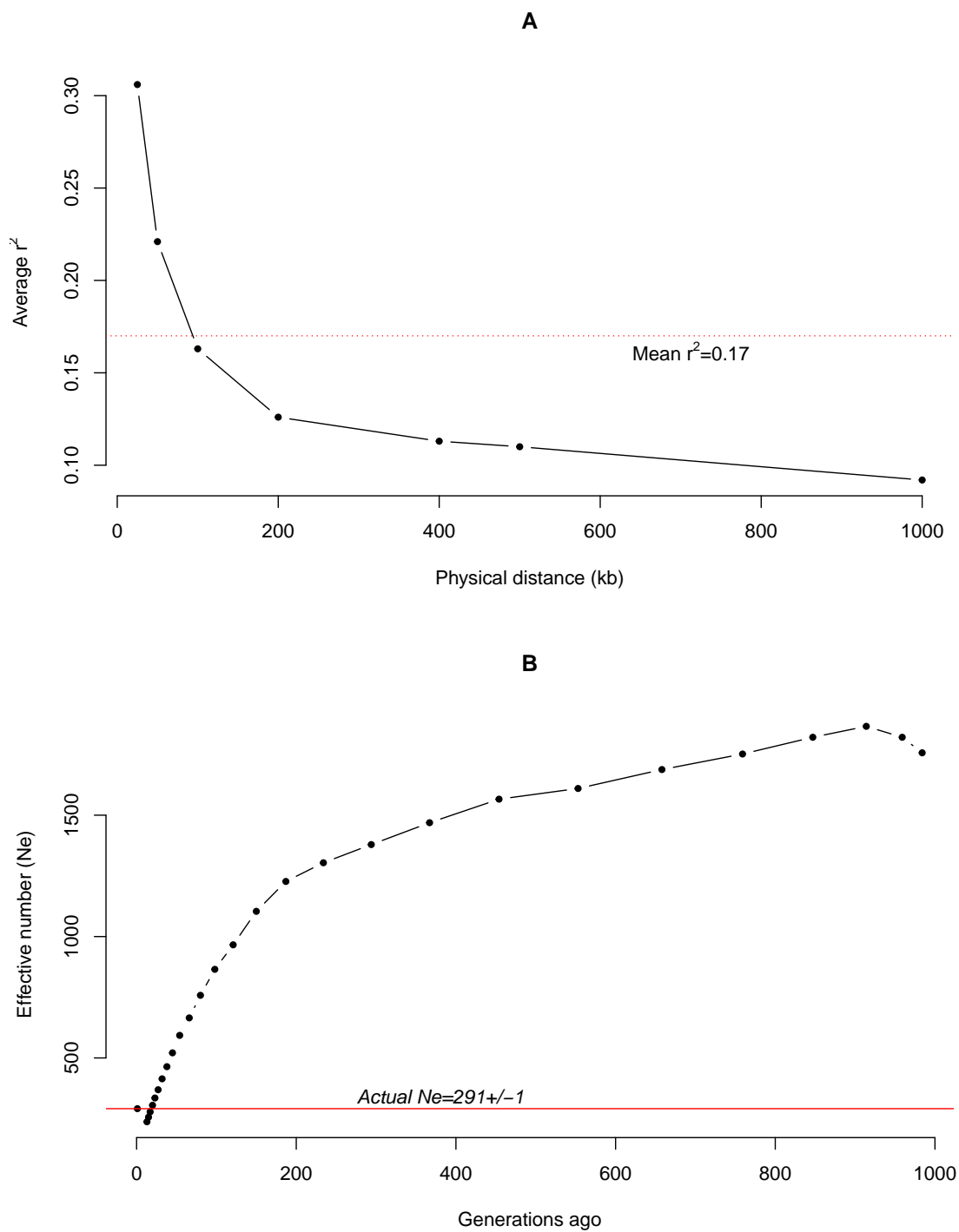
En este estudio, el promedio de desequilibrio de ligamiento (r^2) hasta una distancia de 1 Mb fue de 0.17; el r^2 promedio más alto se encontró en el *Bos Taurus* Autosoma (BTA) 14 (0.20) y el más bajo en el BTA 25 (0.15). Un comportamiento similar se observó cuando se estimó el r^2 promedio a una distancia menor de 200 kb, con una media de 0.18 (Tabla 3.1). Además, se encontró que la distancia promedio a la que se tiene un $r^2 > 0.30$ fue de 77.43 kb. Con respecto al análisis por cromosoma, el BTA 4 obtuvo un $r^2 > 0.30$ a la mayor distancia promedio (86.70 kb), mientras que la menor fue para el BTA 14 (52.43 kb) (Tabla 3.1).

Tablas 3.1: Distribuciones del desequilibrio de ligamiento (r^2) y las series de homocigosidad

BTA	$r^2_{[<200\text{kb}]}$	$r^2_{[<1\text{Mb}]}$	Mean kb to $r^2 > 0.3$	Size CHR (Kb)	ROH/SizeNumber BTA(%)	ROH	Mean size ROH (Kb)	Mean SNP number
1	0.18	0.17	83.72	158,337.07	5.23	719	8,279.90	380.42
2	0.19	0.18	82.10	137,060.42	5.55	728	7,610.62	354.77
3	0.18	0.17	78.38	121,430.41	6.52	477	7,920.93	374.23
4	0.17	0.17	86.66	120,829.70	7.02	601	8,490.24	384.72
5	0.20	0.19	72.84	121,191.42	5.39	648	6,542.99	312.14
6	0.21	0.20	66.07	119,458.74	5.57	683	6,652.89	359.83
7	0.19	0.19	74.56	112,638.66	6.43	567	7,244.75	371.04
8	0.18	0.17	85.91	113,384.84	7.36	494	8,341.05	373.21
9	0.16	0.16	79.66	105,708.25	7.74	419	8,183.58	376.84
10	0.16	0.15	78.95	104,305.02	7.89	324	8,238.99	377.60
11	0.17	0.16	83.27	107,310.76	7.87	411	8,450.90	380.34
12	0.16	0.15	76.76	91,163.13	9.24	301	8,427.03	380.51
13	0.17	0.16	83.93	84,240.35	9.93	355	8,369.77	378.10
14	0.21	0.20	52.43	84,648.39	7.36	475	6,234.24	438.76
15	0.17	0.17	84.69	85,296.68	10.59	319	9,039.03	414.07
16	0.16	0.16	86.08	81,724.69	9.16	303	7,488.15	374.32
17	0.16	0.16	83.36	75,158.60	9.76	275	7,336.89	335.82
18	0.16	0.16	83.27	66,004.02	11.56	365	7,628.12	340.80
19	0.15	0.15	85.87	64,057.46	11.46	262	7,342.48	330.91
20	0.21	0.20	64.47	72,042.66	10.13	499	7,296.68	374.51
21	0.17	0.16	80.38	71,599.10	9.75	287	6,984.38	310.56
22	0.16	0.16	85.12	61,435.87	12.66	255	7,775.82	352.32
23	0.15	0.15	81.95	52,530.06	12.81	227	6,731.79	312.68
24	0.20	0.19	55.76	62,714.93	11.31	223	7,095.51	363.50
25	0.15	0.15	76.53	42,904.17	14.12	191	6,059.58	279.02
26	0.16	0.16	80.32	51,681.46	14.14	266	7,305.84	338.91
27	0.16	0.15	79.83	45,407.90	17.24	186	7,826.76	365.31
28	0.16	0.15	82.15	46,312.55	15.01	209	6,949.89	321.02
29	0.16	0.15	84.90	51,505.22	13.81	192	7,112.45	320.36
ALL	0.18	0.17	77.43	2,512,085.51		388		356.44

El decaimiento del LD de acuerdo a la distancia entre marcadores se puede observar en la Figura 3.1A, donde el LD inicia con un alto valor de $r^2 = 0.31$ a distancias menores de 25 Mb y decae rápidamente, de tal manera que en el intervalo de distancia 100-200 kb el r^2 fue de 0.13; a partir de esta distancia, el patrón de disminución se vuelve más estable y sigue una tendencia más definida, en la figura 1A la línea roja representa el r^2 promedio hasta 1Mb. El LD de este estudio calculado a partir de PLINK v1.90, fue acorde con lo reportado por Bejarano et al (2018) [3] en razas colombianas BON y Romosinuano a una distancia de 1 Mb, donde el r^2 fue de 0.19 para BON y 0.23 para Romosinuano; entre tanto, los autores reportaron niveles más altos a los encontrados en el presente estudio a una distancia de 200 kb, con un r^2 de 0.25 para BON y 0.27 para Romosinuano. En varias razas nativas coreanas las estimaciones de LD presentaron valores promedios de r^2 que variaron de 0.10 a 0.31 a una distancia de 1.14 Mb [52]. Valores muy bajos de LD se han reportado en la raza nativa China Yanbian ($r^2 = 0.05$) [52].

Figuras 3.1: A) Decrecimiento del desequilibrio de ligamiento (r^2) de acuerdo a la distancia (kb); B) Proyección del Número efectivo (N_e) en la población BON basado en el LD hace 1000 generaciones hasta el presente.



En general se ha sugerido que los niveles de LD promedio son importantes para desarrollar estudios de asociación genómica confiables y obtener predicciones genómicas precisas [1, 24, 35]. Con relación a lo anterior, comúnmente se asume que los valores de r^2 son mayores a 0.20 o 0.30 entre marcadores contiguos, con el fin de capturar completamente la varianza genética de las características y garantizar el ligamiento a los QTLs [1, 34]. Esto es importante, porque la densidad de genotipado para selección genómica depende en parte de los patrones de LD de la población. En el presente estudio, el ganado BON presentó un $r^2 > 0.30$ a una distancia promedio de 77.43, que para un tamaño de genoma de 2,512,085.51 kb, equivale a una densidad de genotipado de 32,443 SNPs, que puede ser cubierta por los chips de mediana densidad. Este resultado coincide con lo observado por Bejarano et al. (2018) [3] que reportaron un $r^2 > 0.30$ a una distancia promedio de 70 kb en ganado BON y de 100 kb en Romosinuano. Otras razas taurinas como Angus, Holstein y Pardo suizo presentaron niveles $r^2 > 0.30$ a una distancias de 40 a 50 kb [39], mientras que en razas *indicus* como Gyr y Nelore alcanzan el mismo valor de r^2 a una distancia de aproximadamente 20 kb [39], lo que indica mayor diversidad genética en estas razas cebuinas. En ganado Holstein de Canadá y Estados Unidos el mismo LD ($r^2 > 0.30$) se encontró a distancia de 100 kb [49], valor mayor que el obtenido en este trabajo en ganado BON, lo que permitiría pensar en una buena diversidad en el ganado BON en relación a ganados comerciales. Es importante señalar que puede existir variación entre los cálculos de LD (r^2) de acuerdo a los umbrales de control de calidad, lo que dificulta la comparación entre trabajos. Por ejemplo, según Khatkar et al. (2008) [22], el umbral de MAF afecta directamente la distribución y extensión de LD dentro de la población, ya que existe una asociación significativa entre altos niveles de LD y una mayor proporción de SNP con altos valores de MAF, en especial en distancias cortas [39, 49].

Tamaño efectivo de la población (N_e)

El tamaño efectivo de la población está fuertemente asociado con la variabilidad genética y la adaptación. Con el fin de comprender mejor el tamaño y la estructura de la población BON de Colombia, se calculó el tamaño efectivo utilizando los estimadores de LD (r^2), obteniendo un valor en la población BON de $N_e = 291 \pm 1$. Se evidenció una tendencia decreciente en el tamaño efectivo más fuerte en la población desde hace 200 generaciones (aproximadamente 1,379 animales) (Figura 3.1B), con una disminución

más o menos constante desde la llegada al nuevo mundo hace 500 años (120 a 150 generaciones). Sin embargo, recientemente se observa un leve aumento del N_e en la población BON, posiblemente debido al aumento de su cría.

Un mayor número efectivo ($N_e = 755$) se evidenció en una población pequeña conformada por 22 animales criollos de Colombia (Costeño con Cuernos, Romosinuano y San Martinero) [42]. El N_e encontrado en el presente estudio para ganado BON fue superior a lo reportado en otras razas nativas, como las coreanas Hainan ($N_e = 16$) (en peligro de extinción según la FAO) y Yanbin ($N_e = 226$) [52]. Aunque otros estudios reportaron N_e mayores, como en la raza nativa Brown Hanwoo con un $N_e = 352$ [26] y un $N_e = 630$ [28]. En otras razas como Holstein ($N_e = 137$) y Jersey ($N_e = 108$) [12], el N_e fue inferior que el estimado en BON colombiano. [34] informó que un umbral de $N_e = 100$ sería necesario para garantizar la viabilidad a largo plazo de una población animal. En este estudio se observó un número efectivo importante ($N_e = 291$) para mantener la diversidad genética en la población de ganado BON; sin embargo, el aumento de N_e en las últimas generaciones podría deberse a la introgresión de razas foráneas, lo cual ha afectado considerablemente las razas criollas. Finalmente, es importante considerar que al igual que el LD, las estimaciones de N_e deben ser comparadas con cuidado, debido a la gran cantidad de ecuaciones y propuestas que pueden ser utilizadas para su estimación.

Características de las corridas de homocigosidad-ROH

La distribución genómica de las series de homocigosidad (ROH) se identificaron en los 439 individuos genotipados, con un total de 11,261 segmentos homocigotos. El promedio de ROH por animal fue de 25.65 ± 0.57 con valores que van desde 1 a 64 (Tabla 3.2). La suma media de todas las longitudes de ROH por animal fue de 194.57 Mb, resultando en una longitud media de 6.83 ± 0.12 y el segmento más largo fue de 9,039 kb de longitud (414.07 SNPs) encontrado en el BTA 15 (Tabla 3.1). Como se observa en la Tabla 3.1, el número de ROH por cromosoma fue mayor para el BTA 2 (728 segmentos) y BTA 1 (719 segmentos) y de acuerdo con lo esperado, el número de ROH por cromosoma disminuyó con la longitud del cromosoma. Con respecto al análisis de ROH por cromosoma, se encontró que el BTA 27 fue el que presentó mayor cobertura por ROH (17.24 % de la longitud cromosómica son ROH), es decir, una mayor autocigosidad en la raza BON. En cambio, el BTA 1 fue el que presentó el menor valor (5.23 %), indicando una menor

autocigosidad, aunque vale la pena resaltar que en general los cromosomas más pequeños mostraron mayores valores de cobertura por ROH que los más grandes, pero un menor número de ROHs.

Tablas 3.2: ROH statistics per animal. Standard Error (SE), Mean (Mb), Standard Deviation (SD), Min (Mb), Max (Mb), SROH (Mean genome length covered by ROH), NROH (Mean number of ROH), LROH (mean ROH length Mb) y FROH (Inbreeding coefficient) in BON cattle from Colombia.

Total sample	Mean	SE	SD	Min	Max
SROH	194.57	7.07	148.29	2.15	764.24
NROH	25.65	0.57	12.12	1.00	64.00
LROH	6.83	0.12	2.61	2.15	17.14
FROH	0.07	0.00	0.05	0.00	0.30

Los resultados de este estudio del ganado BON de Colombia fueron acordes con el reportado en razas nativas doble propósito de ganado polaco, donde el promedio de ROH por animal en White-Backed fue de 23.90, en Polish Red fue de 23.30 y Polish Red-and-White fue de 21.80. Los resultados encontrados en estas razas difirieron a los observados en las razas lecheras como Simmental, Limusin y de carne Charolais, que se caracterizaron con un mayor número de ROH por animal (rango de 38.80 a 53.30 por animal) [56]. En el presente estudio el mayor número de ROH se registró en el BTA 1 (719), aunque no la mayor cobertura (Tabla 3.1), lo cual coincide con lo observados en razas como Holstein italiano [32] y en otras razas como Angus, Holstein y Simmental, donde el mayor número de ROH fue observado en el BTA 1 [45]; mientras que en otras razas como Gyr y la Montana de Brasil se ha descrito un mayor número de ROH en el BTA 5 [41, 40].

La estadística descriptiva del número de ROH y la longitud por clases para el ganado BON de Colombia se muestran en la Tabla 3.3. La longitud total de ROH para BON se compone principalmente de segmentos más cortos ($ROH_{1-4 \text{ Mb}}$). Estos segmentos representan aproximadamente el 43.26 % de todos los ROH detectados. A pesar de que el ROH más corto fue la mayor fracción de los ROH, la proporción del genoma cubierto por ellos fue relativamente pequeña (1.18%). Por el contrario, el ROH más grande ($ROH_{>8 \text{ Mb}}$) fue menos abundante representando aproximadamente el 28.13 % de todos

los ROH, pero cubría una mayor proporción del genoma (5.03 %) que los ROH más pequeños. La suma de todo los ROH por animal permitió la estimación del porcentaje del genoma que es autocigoto observándose un promedio de 7.82 % . Además, en el animal con mayor endogamia en este estudio se evidenció una cobertura del genoma de ROH que abarca 764.24 Mb de la extensión total del genoma autosómico (30.04 % del genoma del ganado); por el contrario, el animal menos endogámico mostró una cobertura del genoma de ROH que abarca 2.15 Mb (0.08 % del genoma del ganado) (Tabla 3.2).

La cobertura del genoma de ROH en este estudio en ganado BON colombiano fue bajo, con respecto a lo reportado en la literatura en varias razas ganado lechero que fue de 700.30 Mb [45] y en la raza Reggiana italiana fue de 725.20 Mb [32]. Se observó una tendencia similar para la suma promedio de longitudes de ROH en razas nativas de Polonia [56] y el porcentaje de genoma autocigoto fue similar al reportado en ganado Gyr de 7.01 % (175.28 Mb) [41], y en la raza de carne Marchigiana de 7.01 % [29]. En ganado lechero se han reportado valores altos de longitud media y número de ROH, lo que puede explicarse por la intensa selección artificial y el uso repetido de toros superiores [29]. En el ganado BON de Colombia, se evidenció un número promedio de ROH por animal menor y una mayor proporción de cobertura del genoma por segmentos largos (>8 Mb de ROH) que cubren el 5 % del genoma (Tabla 3.3), esto puede estar relacionado con una reciente relación dentro de la población parental.

Tablas 3.3: Distribución de ROH en diferentes longitudes 1-4Mb, 4-8Mb, >8Mb y total en el genoma de ganado BON de Colombia

Class	NROH	Percent of ROH	Mean length (Mb)	Length Sum SROH	Standard Max deviation(Mb)		Genome coverage (%)
ROH 1-4 Mb	4,872	43.26	2.76	30.85	0.22	4.00	1.18
ROH 4-8 Mb	3,221	28.60	5.58	42.17	0.49	8.00	1.61
ROH >-8 Mb	3,168	28.13	15.49	131.47	4.28	91.10	5.03
ROH Total	11,261	100	6.85	195.02	2.60	91.10	7.82

Con base en los tamaños de ROH se infirió la cobertura de las regiones ROH respecto al número de generaciones, ya que se espera que su extensión este correlacionada con la

endogamia antigua o reciente debido a eventos de recombinación [8]. En consecuencia, en la endogamia reciente, se espera que los ROH sean más largos debido a que la recombinación no tuvo tiempo suficiente para romper los segmentos IBD. Por el contrario, ROH cortos tienden a reflejar la endogamia más antigua, ya que los segmentos se fragmentaron por recombinación a través de las generaciones [23]. Por lo anterior, la presencia de segmentos de más de 8 Mb puede rastrear hasta la endogamia de ancestros recientes hace 6.59 generaciones aproximadamente, y la mayor proporción del genoma está cubierto por segmentos homocigotos que se extienden por más de 8 Mb (5%), lo que revela endogamia reciente en el ganado BON colombiano. Un comportamiento similar se observó en la raza Gyr de Brasil [41].

Coefficiente de endogamia (F)

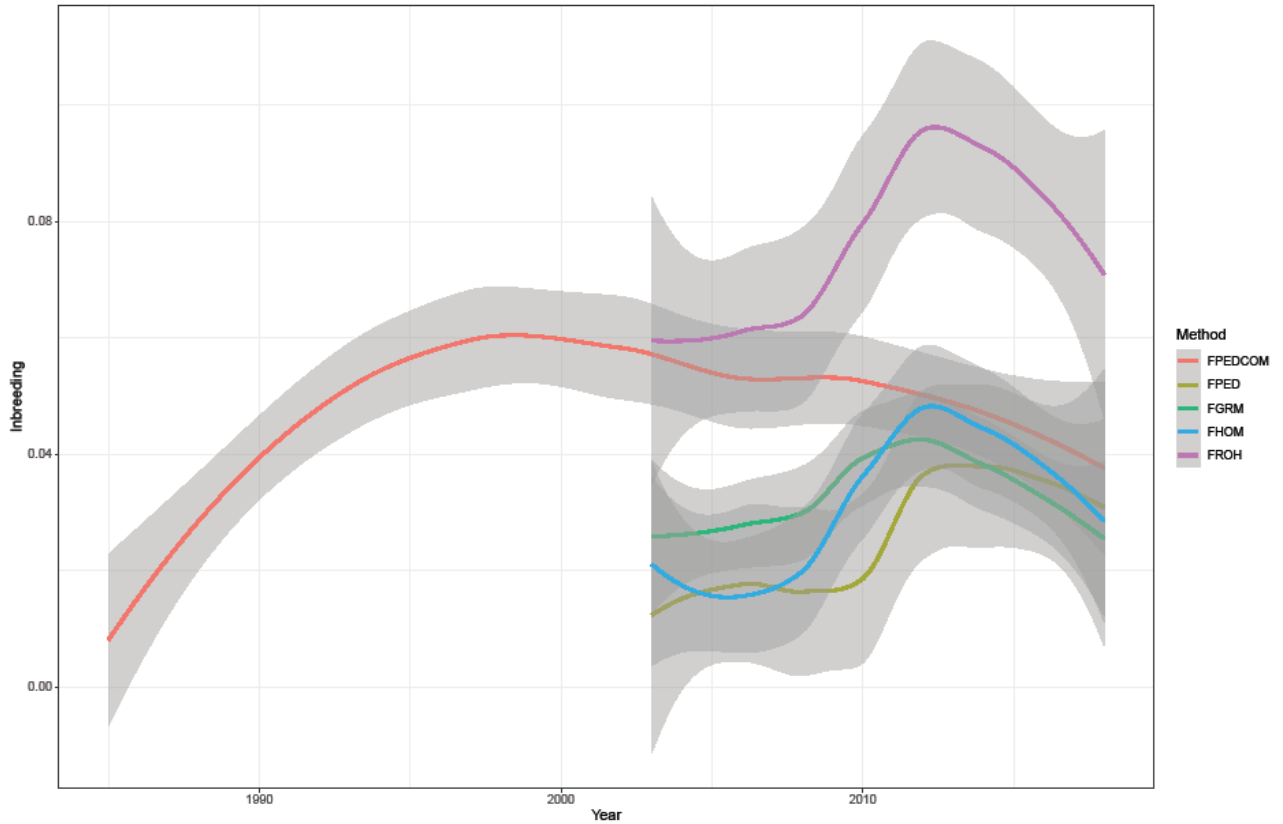
En el análisis de exceso de homocigosidad, se encontró en la población de ganado BON de Colombia incluido en esta investigación, que la homocigosidad observada promedio fue de 0.57, con un mínimo de 0.39 y un máximo de 0.67. Por otro lado, la homocigosidad media esperada fue de 0.56. La tabla 3.4 presenta el promedio del coeficiente de endogamia para F_{PEDCOM} , F_{PED} , F_{GRM} y F_{HOM} , siendo de 4.41 %, 2.56 %, 3.37 %, y 3.32 %, respectivamente, en todos los casos inferiores al valor estimado por el pedigrí completo. Sin embargo, el F_{ROH} fue de 7.82 %, mayor que todos los anteriores. Este comportamiento se puede apreciar en la Figura 3.2, donde se evidencia la endogamia a través de los años. F_{PED} , F_{GRM} y F_{HOM} , aunque son menores, tienen un comportamiento similar, que coinciden con F_{ROH} y F_{PEDCOM} en una disminución del coeficiente de endogamia en los últimos años en la población BON.

Tablas 3.4: Coeficiente de endogamia del ganado BON de Colombia basado en el pedigrí completo (F_{PEDCOM}), en el pedigrí de animales genotipados (F_{PED}), en la matriz de relación genómica (F_{GRM}), en el exceso de homocigosidad (F_{HOM}) y en series de homocigosidad (F_{ROH}) en diferentes longitudes 1-4Mb, 4-8Mb y >8Mb.

Inbreeding coefficient	Mean (%)	Error standard (%)	Coefficient of variation (%)	Min (%)	Max (%)	Number of animals
F_{PEDCOM}	4.41	0.07	149.83	0.00	37.99	7,799
F_{PED}	2.56	0.25	208.52	0.00	31.25	439
F_{GRM}	3.37	0.21	129.40	0.00	27.81	439
F_{HOM}	3.32	0.23	147.00	0.00	25.05	439
F_{ROH}	7.82	0.28	76.21	0.00	30.04	439
1-4 Mb	1.18	0.02	43.55	0.07	3.80	438
4-8 Mb	1.63	0.04	55.47	0.16	5.13	430
>8 Mb	5.03	0.25	98.54	0.32	27.40	409

Aunque no se encontraron estudios previos de F_{ROH} en la raza BON, los resultados presentados en esta investigación fueron similares a los reportados en razas nativas de Polonia, calculados para ROH superior a 1 Mb, donde los autores reportaron valores de 5.10 % para White-Backed, 5.30 % para Polish Red, 4.20 % para Polish Red-and-White y 5.40 % para Polish Black-and-White [56]. La endogamia obtenida en este estudio de ganado BON de Colombia fue inferior a la reportada en la raza especializada Pardo Suizo (15.60 %) [13].

Figuras 3.2: Distribución del coeficiente de endogamia del ganado BON basado en el pedigrí completo (F_{FPEDCOM}), en el pedigrí de animales genotipados (F_{PED}), en la matriz de relación genómica (F_{GRM}), en el exceso de homocigosidad (F_{HOM}) y en series de homocigosidad (F_{ROH}) a través d ellos años.



Los valores de endogamia para el ganado BON colombiano fueron similares a los reportados en razas nativas de Polonia e incluso inferior a razas comerciales, lo cual indica un buen manejo del apareamiento del ganado BON, que ha evitado altos niveles de endogamia. Es importante resaltar que F_{ROH} revela un nivel de homocigosidad independiente de las frecuencias alélicas; mientras que F_{HOM} está influenciado por las frecuencias alélicas y, en consecuencia, por el muestreo [58]. Por este motivo, F_{ROH} es considerado el método genómico que proporciona una medida más confiable del verdadero valor de endogamia en poblaciones de animales, ya que considera la relación pasada y reciente de los individuos [10, 54].

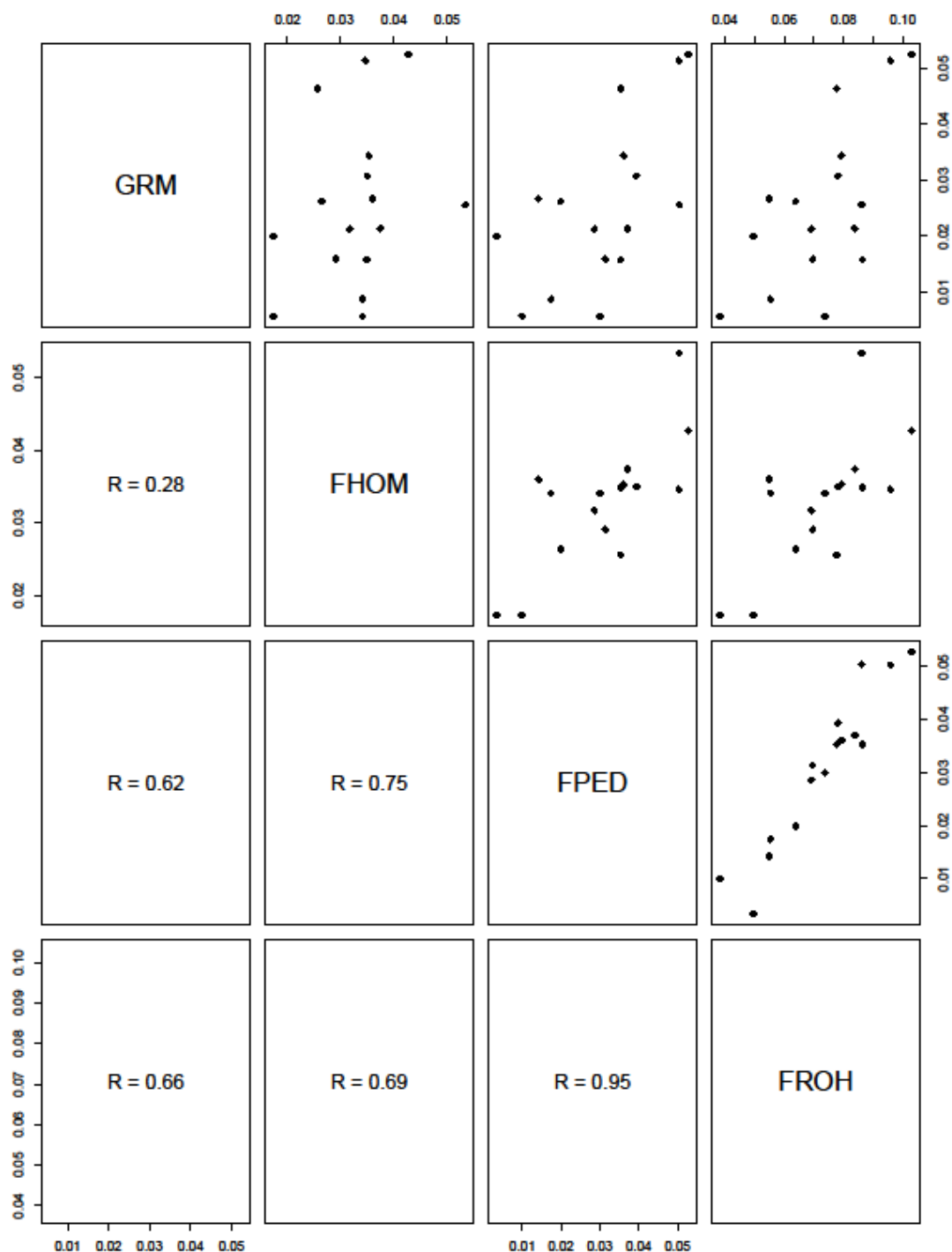
La correlación entre las diferentes metodologías varió desde: 0.95 para la endogamia calculada por ROH y el pedigrí ($F_{\text{ROH}}-F_{\text{PED}}$), hasta 0.28 para F_{HOM} y F_{GRM} , todas

significativas ($p < 0.05$), con un comportamiento más o menos lineal (Figura 3.3). Varios autores han descrito una alta correlación F_{ROH} - F_{PED} cuando existe un número importante de generaciones en el pedigrí [13, 29, 45]. [45] utilizaron un pedigrí con más de 6 generaciones y obtuvieron correlaciones F_{ROH} - F_{PED} de 0.73 para ROH mayores de 1 Mb; en otro estudio de Marras et al. (2015) [29] donde el pedigrí estuvo conformado por cuatro, siete y diez generaciones la correlación F_{PED} - F_{ROH} varió entre 0.56 y 0.74. Es importante mencionar que la endogamia del ROH más larga (>8 Mb) fue la más cercana respecto a la endogamia calculada a partir del pedigrí completo (F_{PED}), por el hecho de que F_{ROH} refleja la relación pasada y reciente, mientras F_{PED} se basa en la genealogía que puede contener información de generaciones recientes, por lo tanto, la alta correlación de F_{ROH} - F_{PED} es debido a que se consideran segmentos de ROH largos que reflejan la relación reciente, lo que concuerda con el pedigrí utilizado para este estudio que contó con 15 generaciones.

En la presente investigación también se reportó una correlación importante entre F_{ROH} - F_{HOM} (0.69), lo cual es acorde con la correlación reportada en razas italianas Cinisara (0.95) y Modicana (0.95), donde se observó una alta correlación [32]. La correlación entre F_{ROH} - F_{GRM} (0.66) de este estudio fue más alta a la reportada en el estudio de Mastrangelo et al. (2016) [32] en la raza Cinisara (0.42) y en Holstein italiano (0.18), aunque la matriz de relación genómica se considera un buen indicador de la relación entre individuos [5, 57].

Por su parte, la correlación entre F_{GRM} - F_{PED} del presente estudio coincide con estudios que evidenciaron correlaciones altas en razas como la Holstein (0.59), Jersey (0.68) y Pardo suizo (0.61) [43, 57]. Cabe considerar que la información del pedigrí incompleto, incorrecto o poco profundo genera una subestimación de la endogamia, por lo tanto, las estimaciones precisas de F_{PED} dependen de un conjunto de datos genealógico bien estructurado. En este estudio de ganado BON colombiano, la completitud para el pedigrí de todos los animales fue de 56.90 %, con 15 generaciones y para el pedigrí de los animales genotipados fue de 97.58 %, pero con solo 4 generaciones, lo que explica los valores menores obtenidos a lo largo de los años.

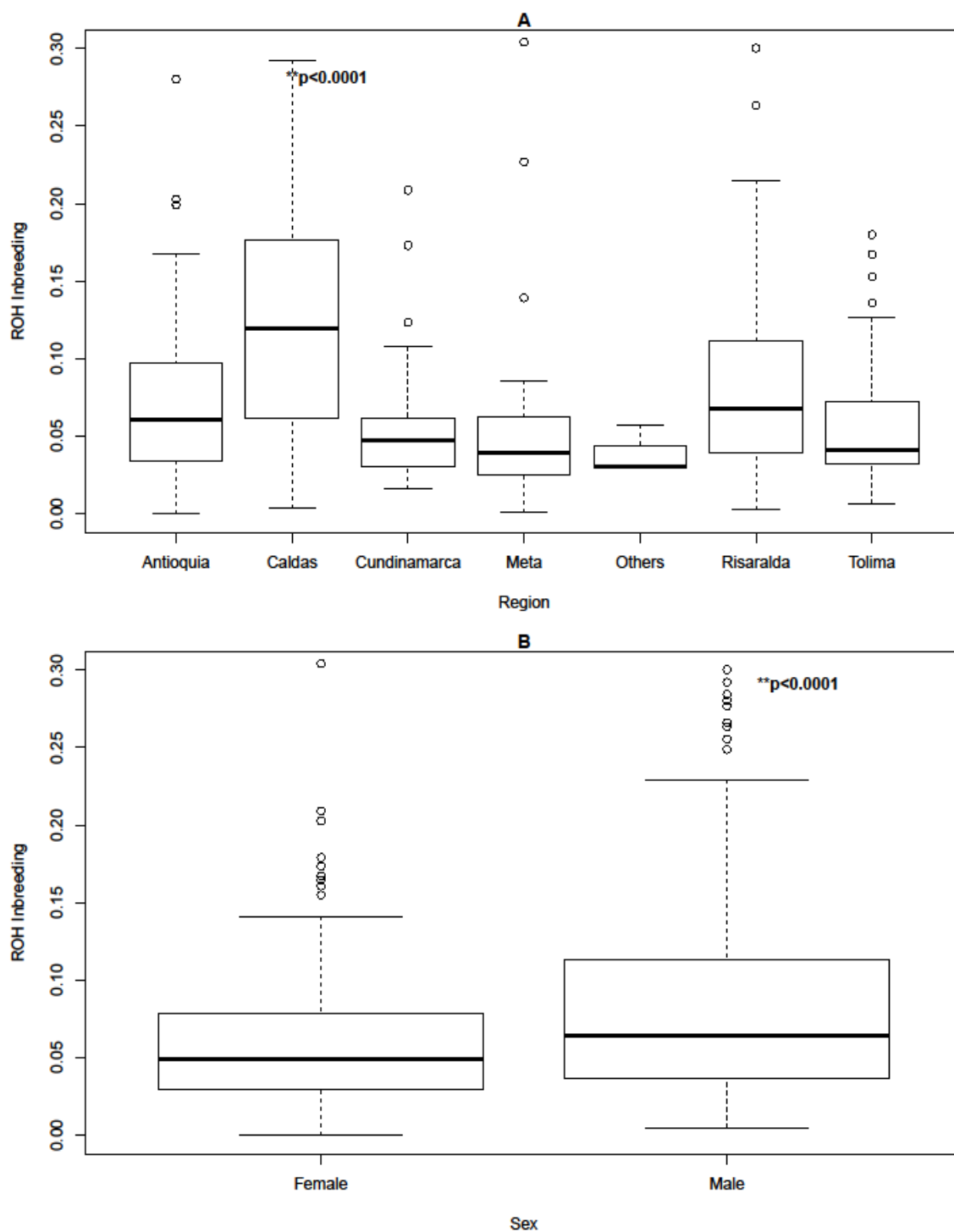
Figuras 3.3: Gráficos de dispersión (panel superior) y correlaciones (panel inferior) de coeficientes de endogamia (F), F_{PED} (basado en el pedigrí animales genotipados), F_{GRM} (basado en la diagonal de la matriz de relación genómica), F_{HOM} (basado en el exceso de SNP en homocigotos), F_{ROH} (basado en ROH).



Al evaluar el coeficiente de endogamia F_{ROH} por departamentos de la presente investigación, se observó que la población de ganado BON de Caldas es la de mayor endogamia (12 %), con una diferencia estadísticamente significativa respecto a la media general ($p < 0.0001$); Antioquia y Risaralda tuvieron un coeficiente de endogamia similar (7 % y 8 %) y la menor endogamia se observó para los animales de los departamentos de Cundinamarca y Meta (5 %), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (Figura 3.4A). Con respecto a estos valores no existen reportes previos de endogamia en la raza BON de Colombia y menos por departamento; sin embargo, se sabe que la población BON del departamento de Caldas ha estado un poco más aislada que el resto del país y su sistema de producción es diferente, basado en la escogencia de animales poco selectivos en la alimentación, que ganen peso rápidamente, por lo que su sistema ha estado cerrado, con el consecuente aumento de endogamia.

Por otro lado, al evaluar la endogamia F_{ROH} respecto al sexo del animal (Figura 3.4B), se observó que los machos BON presentaron una mayor endogamia promedio (8.4 %) que el de las hembras (6.2 %) ($p < 0.0001$) lo cual es común en los sistemas de producción bovinos, donde los machos son seleccionados con mayor intensidad y tienen muchas hijas durante su vida productiva, por lo que pueden llegar a mayores valores de endogamia individual. Esto también se observó en ganado Polish Holstein-Friesian, en donde los toros mostraron valores de F 0.8 % mayores respecto a las vacas [51].

Figuras 3.4: Analisis del coeficiente de endogamia de población BON basado en ROH A) por region y B) por sexo.

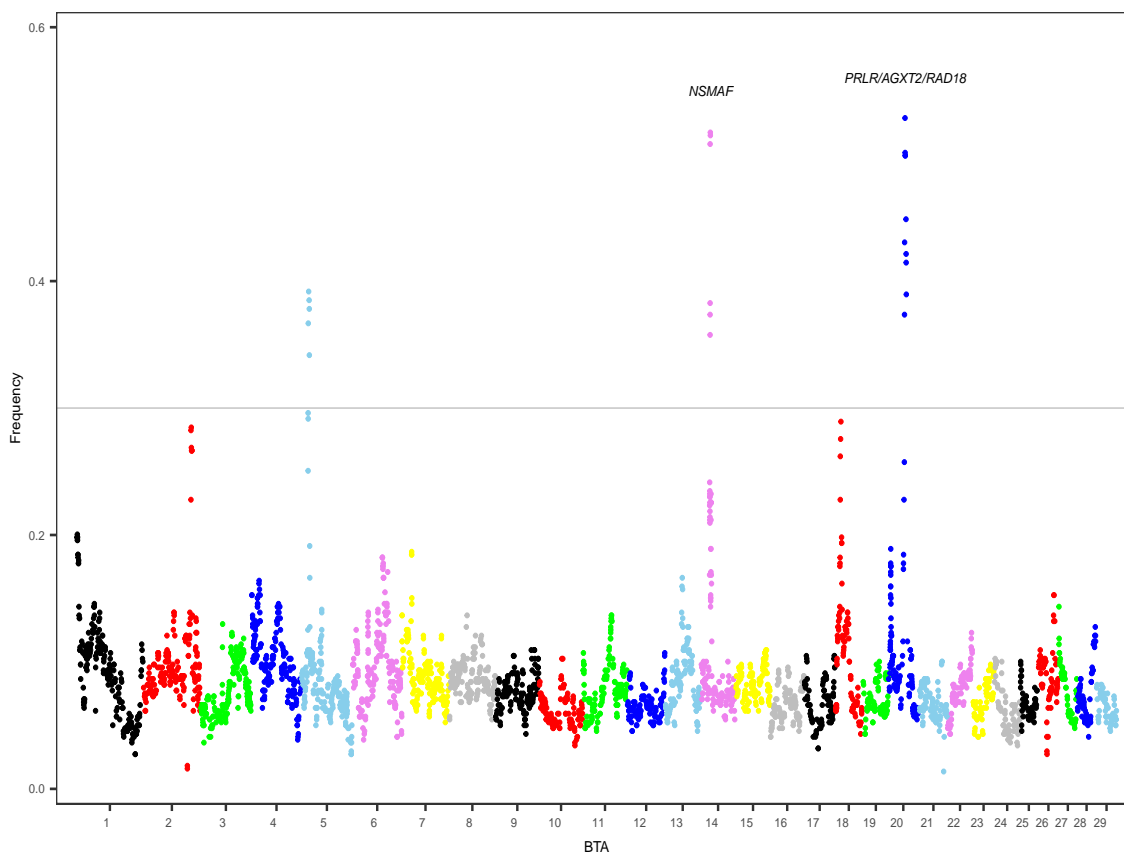


Análisis de regiones genómicas ROH hotspots

Las regiones genómicas con la frecuencia más alta de ocurrencia de ROH fueron denominadas ROH hotspots, las cuales pueden presentar relación con QTL para importantes rasgos de producción en el ganado [37, 38]. Se observó que las regiones genómicas ubicadas en los BTA 2, BTA 5, BTA 14, BTA 18 y BTA 20 presentaron alta frecuencia de ROH hotspots (Figura 3.5). En esas regiones se encontraron 46 genes con diferente ontología de procesos biológicos (Table_5_SuppInfo.pdf). Por ejemplo, 16 genes se encontraron asociados a regulación positiva de procesos biológicos (GO:0048518), 14 a regulación positiva de procesos celulares (GO:0048522), 14 a regulación de procesos metabólicos (GO:0019222), 4 relacionados con respuesta al estímulo lumínico (GO:0009416), 4 con respuesta a radiación (GO:0009314), 3 con respuesta a UV (GO:0009411), 3 con regulación de la diferenciación de leucocitos (GO:1902105), 3 con la regulación de la hemopoyesis (GO:1903706) y 4 en procesos de desarrollo involucrados en la reproducción (GO:0003006). Lo anterior, sugiere que en general los genes que han sido sometidos a presiones de selección en el ganado BON colombiano tienen que ver con adaptación a la radiación (característica del trópico montañoso), con la respuesta inmune y la reproducción; características que se resaltan como las principales bondades de esta raza criolla colombiana.

Adicionalmente, al hacer el análisis de anotación convías metabólicas en KEGG se encontraron 2 vías estadísticamente significativas ($p < 0.05$); la vía de señalización PI3k-Akt (con los genes *KITLG*, *COL4A3*, *IRS1*, *IL7R*, *PRLR*) y la vía de señalización FoxO (con los genes *SKP2*, *IRS1* e *IL7R*), ambas con una importante función inmunológica. Por otra parte, el análisis en g:Profiler mostró una sola vía de wikiPathways estadísticamente significativa, relacionada con la regulación circadiana inducida por ejercicio (WP3230)

Figuras 3.5: Genoma del ganado BON, considerando la frecuencia de regiones ROH compartidas entre los individuos (Eje y), indicando posibles señales de selección.



De los genes encontrados, vale la pena resaltar que muchos se han reportado previamente asociados a múltiples características. Por ejemplo, el gen *PRLR* (BTA 20) está vinculado en la producción de leche; el gen *COL4A3* (BTA 2), está relacionado con el rendimiento proteico en la leche [11]. Los genes *FAM110B* (BTA 14), *TOX* (BTA 14) y *NSMAF* (BTA 14), están vinculados con rasgos relacionado con la pubertad, incluida la edad en la formación del primer cuerpo lúteo y la edad en que la circunferencia escrotal era ≥ 26 cm [14, 15]. El gen *RAD18* (BTA 20) juega un importante en el mantenimiento y la producción de esperma [55]. Los genes *TTC23L* (BTA 20) y *TOX* (BTA 14) son candidatos posicionales y funcionales para el peso de la canal [28]. El gen *MC1R* (BTA 18) está asociado con el color del pelaje y el gen *KITLG* (BTA 5) está vinculado a la pigmentación de los ojos [7]. El gen *ZFR* (BTA 20) podría influir en el riesgo de afección del desplazamiento del abomaso [19]. El gen *Drosophila* (BTA 20) está relacionado con la regulación de los microRNA que tienen un papel en la regulación de la inmunidad adaptativa e innata en humanos, ratones y ganado vacuno y se ha

encontrado relacionado con la respuesta inmune a la enfermedad respiratoria bovina (BRD) [25]. El gen *TUBB3* (BTA 18) está asociado con rasgos de eficiencia alimenticia en ganado Nelore [11]. El gen *GAS8* (BTA 18), están involucrado en la miogenia, que es responsable de generar tejido muscular durante el desarrollo embrionario [4, 27, 59] (Tabla A1)

Finalmente, se identificó que las regiones ROH hotspots encontradas en el ganado BON colombiano en este estudio han sido previamente asociadas con QTLs. De acuerdo a la base de datos Animal QTLdb, en las regiones se encuentran QTLs de producción de leche (MY), puntaje de células somáticas (SCS), porcentaje de grasa en la leche (FP), porcentaje de proteínas (PP), contenido de grasa (MFATC), contenido de ácido caproico (MFA-C6:0), contenido de riboflavina (RIBO), porcentaje de alfa lactoalbúmina (MALACTP), contenido de ácido palmítico (FA-C16:0), contenido de ácido láurico (MFA-C12:0). También, se identificaron QTLs de características reproductivas como duración de la gestación (GLENGTTH), tasa de fertilidad (FERTR), tasa de preñez (DPR), edad de la pubertad (PUBAGE), índice de nacimiento (BIRTHIND), facilidad al parto (CALEASE), duración de la vida productiva (PL). Los QTLs de características productivas ganancia diaria promedio (ADG), peso al nacimiento (BW), peso corporal al destete (WWT), peso corporal al sacrificio (SWT), peso corporal al año (W365). Otros QTLs encontrados en las regiones ROH estuvieron asociados con el musculo *longissimus* (LMA), fuerza de corte (SF), porcentaje de ternura (TEND), desplazamiento de abomaso (AD), estatura (STA), textura al pelaje (CTEX), resistencia a garrapatas (TICKR), susceptibilidad a la enfermedad respiratoria bovina (BRDS) (Tabla A2), resaltándose nuevamente la relación con características productivas, reproductivas e inmunológicas como posibles características que se han seleccionado en el ganado BON.

3.5. Conclusiones

En este estudio, de acuerdo con los resultados de LD y Ne se evidenció que hay suficiente diversidad en la población para desarrollar programas mejoramiento genético. Los resultados de ROH revelaron autocigosidad reciente en la población, aun así, existe buena diversidad en la población. La endogamia en ganado BON venia en

aumento constante pero en los últimos años se ha visto una disminución de los niveles de endogamia, la alta correlación entre FROH-FPED, sugiere que FPED puede ser un método adecuado para analizar la endogamia y FROH es bueno estimando la autocigosidad reciente. Además, la endogamia por departamento fue diferente lo que sugiere que podría haber una estructuración de la población. Finalmente, en especial en los BTA 20 y BTA 14, se encontraron genes relacionados a ontologías biológicas, inmunología, reproducción y tolerancia a la radicación que son características asociadas a la rusticidad que se han definido en el ganado BON, además, con QTLs que se han relacionado con características similares.

Por otra parte, considerando la endogamia reciente, y que algunos desordenes genéticos están asociadas con ella se evaluó la frecuencia genotípica de genes asociados a enfermedades genéticas con miras al establecimiento del programa de conservación y selección en el ganado BON.

Aprobación ética

Para la ejecución de este trabajo se contó con la aprobación del comité de ética para el cuidado y uso de animales mediante CICUA-005 de 2016 expedido por la Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.

Referencias

- [1] Ardlie, K. G., Kruglyak, L., and Seielstad, M. Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. *Nature Reviews Genetics* 3, 4 (2002), 299–309.
- [2] Barbato, M., Orozco-terWengel, P., Tapio, M., and Bruford, M. W. SNeP: A tool to estimate trends in recent effective population size trajectories using genome-wide SNP data. *Frontiers in Genetics* 6, MAR (2015), 1–6.
- [3] Bejarano, D., Martínez, R., Manrique, C., Parra, L. M., Martínez Rocha, J. F., Gómez, Y., Abuabara, Y., and Gallego, J. Linkage disequilibrium levels and allele frequency distribution in blanco orejinegro and romosinuano creole cattle using medium density snp chip data. *Genetics and Molecular Biology* 41, 2 (2018), 426–433.
- [4] Bentzinger, C. F., Wang, Y. X., and Rudnicki, M. A. Building muscle: molecular regulation of myogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 4, 2 (2012).
- [5] Bjelland, D. W., Weigel, K. A., Vukasinovic, N., and Nkrumah, J. D. Evaluation of inbreeding depression in Holstein cattle using whole-genome SNP markers and alternative measures of genomic inbreeding. *Journal of Dairy Science* 96, 7 (2013), 4697–4706.
- [6] Boldman, K., Kriese, L., Van Vleck, L., Tassell, C., and Kachman, S. A manual for use of mtdfreml - a set of programs to obtain estimates of variances and covariances (draft). *USDA, ARS* (01 1995).
- [7] Brenig, B., Beck, J., Floren, C., Bornemann-Kolatzki, K., Wiedemann, I., Hennecke, S., Swalve, H., and Schütz, E. Molecular genetics of coat colour variations in White Galloway and White Park cattle. *Animal Genetics* 44, 4 (2013), 450–453.
- [8] Broman, K. W., and Weber, J. L. Long homozygous chromosomal segments in reference families from the Centre d’Etude du Polymorphisme Humain. *American Journal of Human Genetics* 65, 6 (1999), 1493–1500.

- [9] Corbin, L. J., Liu, A. Y., Bishop, S. C., and Woolliams, J. A. Estimation of historical effective population size using linkage disequilibria with marker data. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 129, 4 (2012), 257–270.
- [10] Curik, I., Sölkner, J., and Stipic, N. Effects of models with finite loci, selection, dominance, epistasis and linkage on inbreeding coefficients based on pedigree and genotypic information. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 119, 2 (2002), 101–115.
- [11] de Oliveira, P. S., Cesar, A. S., do Nascimento, M. L., Chaves, A. S., Tizioto, P. C., Tullio, R. R., Lanna, D. P., Rosa, A. N., Sonstegard, T. S., Mourao, G. B., Reecy, J. M., Garrick, D. J., Mudadu, M. A., Coutinho, L. L., and Regitano, L. C. Identification of genomic regions associated with feed efficiency in Nelore cattle. *BMC genetics* 15 (2014), 100.
- [12] Decker, J. E., Vasco, D. A., McKay, S. D., McClure, M. C., Rolf, M. M., Kim, J. W., Northcutt, S. L., Bauck, S., Woodward, B. W., Schnabel, R. D., and Taylor, J. F. A novel analytical method, Birth Date Selection Mapping, detects response of the Angus (*Bos taurus*) genome to selection on complex traits. *BMC Genomics* 13, 1 (2012), 1–14.
- [13] Ferencaković, M., Hamzić, E., Gredler, B., Solberg, T. R., Klemetsdal, G., Curik, I., and Sölkner, J. Estimates of autozygosity derived from runs of homozygosity: Empirical evidence from selected cattle populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 130, 4 (2013), 286–293.
- [14] Fortes, M. R., Lehnert, S. A., Bolormaa, S., Reich, C., Fordyce, G., Corbet, N. J., Whan, V., Hawken, R. J., and Reverter, A. Finding genes for economically important traits: Brahman cattle puberty. *Animal Production Science* 52, 2-3 (2012), 143–150.
- [15] Gurgul, A., Szmatoła, T., Topolski, P., Jasielczuk, I., Żukowski, K., and Bugno-Poniewierska, M. The use of runs of homozygosity for estimation of recent inbreeding in Holstein cattle. *Journal of Applied Genetics* 57, 4 (2016), 527–530.
- [16] Howrigan, D. P., Simonson, M. A., and Keller, M. C. Detecting autozygosity through runs of homozygosity: A comparison of three autozygosity detection algorithms. *BMC Genomics* 12 (2011).

- [17] Hu, Z. L., Park, C. A., Wu, X. L., and Reecy, J. M. Animal QTLdb: An improved database tool for livestock animal QTL/association data dissemination in the post-genome era. *Nucleic Acids Research* 41, D1 (2013), 871–879.
- [18] Huang, D. W., Sherman, B. T., and Lempicki, R. A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic acids research* 37, 1 (2009), 1–13.
- [19] Huang, H., Cao, J., Guo, G., Li, X., Wang, Y., Yu, Y., Zhang, S., Zhang, Q., and Zhang, Y. Genome-wide association study identifies QTLs for displacement of abomasum in Chinese Holstein cattle. *Journal of Animal Science* 97, 3 (2019), 1133–1142.
- [20] Hubbard, T. J., Aken, B. L., Ayling, S., Ballester, B., Beal, K., Bragin, E., Brent, S., Chen, Y., Clapham, P., Clarke, L., Coates, G., Fairley, S., Fitzgerald, S., Fernandez-Banet, J., Gordon, L., Graf, S., Haider, S., Hammond, M., Holland, R., Howe, K., Jenkinson, A., Johnson, N., Kahari, A., Keefe, D., Keenan, S., Kinsella, R., Kokocinski, F., Kulesha, E., Lawson, D., Longden, I., Megy, K., Meidl, P., Overduin, B., Parker, A., Pritchard, B., Rios, D., Schuster, M., Slater, G., Smedley, D., Spooner, W., Spudich, G., Trevanion, S., Vilella, A., Vogel, J., White, S., Wilder, S., Zadissa, A., Birney, E., Cunningham, F., Curwen, V., Durbin, R., Fernandez-Suarez, X. M., Herrero, J., Kasprzyk, A., Proctor, G., Smith, J., Searle, S., and Flicek, P. Ensembl 2009. *Nucleic Acids Research* 37, SUPPL. 1 (2009), 690–697.
- [21] Keller, M. C., Visscher, P. M., and Goddard, M. E. Quantification of inbreeding due to distant ancestors and its detection using dense single nucleotide polymorphism data. *Genetics* 189, 1 (2011), 237–249.
- [22] Khatkar, M. S., Nicholas, F. W., Collins, A. R., Zenger, K. R., Cavanagh, J. A., Barris, W., Schnabel, R. D., Taylor, J. F., and Raadsma, H. W. Extent of genome-wide linkage disequilibrium in australian holstein-friesian cattle based on a high-density snp panel. *BMC genomics* 9, 1 (2008), 187.
- [23] Kirin, M., McQuillan, R., Franklin, C. S., Campbell, H., Mckeigue, P. M., and Wilson, J. F. Genomic runs of homozygosity record population history and consanguinity. *PLoS ONE* 5, 11 (2010), 1–7.

- [24] Kruglyak, L. Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. *Nature Genetics* 22, 2 (1999), 139–144.
- [25] Lawless, N., Vegh, P., O’Farrelly, C., and Lynn, D. J. The role of microRNAs in bovine infection and immunity. *Frontiers in Immunology* 5, NOV (2014), 1–7.
- [26] Lee, S. H., Cho, Y. M., Lim, D., Kim, H. C., Choi, B. H., Park, H. S., Kim, O. H., Kim, S., Kim, T. H., Yoon, D., and Hong, S. K. Linkage disequilibrium and effective population size in Hanwoo Korean cattle. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 24, 12 (2011), 1660–1665.
- [27] Lewis, W. R., Malarkey, E. B., Tritschler, D., Bower, R., Pasek, R. C., Porath, J. D., Birket, S. E., Saunier, S., Antignac, C., Knowles, M. R., Leigh, M. W., Zariwala, M. A., Challa, A. K., Kesterson, R. A., Rowe, S. M., Drummond, I. A., Parant, J. M., Hildebrandt, F., Porter, M. E., Yoder, B. K., and Berbari, N. F. Mutation of Growth Arrest Specific 8 Reveals a Role in Motile Cilia Function and Human Disease. *PLoS Genetics* 12, 7 (2016), 1–18.
- [28] Li, Y., and Kim, J. J. Effective population size and signatures of selection using bovine 50K SNP chips in Korean native cattle (Hanwoo). *Evolutionary Bioinformatics* 11 (2015), 143–153.
- [29] Marras, G., Gaspa, G., Sorbolini, S., Dimauro, C., Ajmone-Marsan, P., Valentini, A., Williams, J. L., and MacCiotta, N. P. Analysis of runs of homozygosity and their relationship with inbreeding in five cattle breeds farmed in Italy. *Animal Genetics* 46, 2 (2015), 110–121.
- [30] Martínez, R., Vásquez, R., Gallego, J., Gómez, Y., Moreno, F., Fernández, J., Tobon, J., Neira, J., Córdoba, S., Maldonado, J., Trujillo, L., Pedraza, A., Rocha, J., García, D., Onofre, G., Pérez, J., Cañón, J., Lucero, C., Lopera, J., and Quiceno, J. *Eficiencia productiva de la raza BON en el trópico Colombiano*. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria, 2012.
- [31] Martínez, S., Vásquez, R., Rodrigo, E., Gallego, G., León, J., Gómez, V., Moreno, O., Tobón, C., Jaime, A., and Neira, S. *Eficiencia productiva de la raza Bon en el trópico colombiano*. 2012.
- [32] Mastrangelo, S., Tolone, M., Di Gerlando, R., Fontanesi, L., Sardina, M. T., and Portolano, B. Genomic inbreeding estimation in small populations: Evaluation

- of runs of homozygosity in three local dairy cattle breeds. *Animal* 10, 5 (2016), 746–754.
- [33] McQuillan, R., Leutenegger, A. L., Abdel-Rahman, R., Franklin, C. S., Pericic, M., Barac-Lauc, L., Smolej-Narancic, N., Janicijevic, B., Polasek, O., Tenesa, A., MacLeod, A. K., Farrington, S. M., Rudan, P., Hayward, C., Vitart, V., Rudan, I., Wild, S. H., Dunlop, M. G., Wright, A. F., Campbell, H., and Wilson, J. F. Runs of Homozygosity in European Populations. *American Journal of Human Genetics* 83, 3 (2008), 359–372.
- [34] Meuwissen, T. Genetic management of small populations: A review. *Acta Agriculturae Scandinavica A: Animal Sciences* 59, 2 (2009), 71–79.
- [35] Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., and Goddard, M. E. Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. *Genetics* 157, 4 (apr 2001), 1819 LP – 1829.
- [36] Nielsen, R. Molecular Signatures of Natural Selection. *Annual Review of Genetics* 39, 1 (2005), 197–218.
- [37] Nothnagel, M., Lu, T. T., Kayser, M., and Krawczak, M. Genomic and geographic distribution of snpdefined runs of homozygosity in Europeans. *Human Molecular Genetics* 19, 15 (2010), 2927–2935.
- [38] Pemberton, T. J., Absher, D., Feldman, M. W., Myers, R. M., Rosenberg, N. A., and Li, J. Z. Genomic patterns of homozygosity in worldwide human populations. *American Journal of Human Genetics* 91, 2 (2012), 275–292.
- [39] Pérez O’Brien, A. M., Mészáros, G., Utsunomiya, Y. T., Sonstegard, T. S., Garcia, J. F., Van Tassell, C. P., Carneiro, R., da Silva, M. V., and Sölkner, J. Linkage disequilibrium levels in *Bos indicus* and *Bos taurus* cattle using medium and high density SNP chip data and different minor allele frequency distributions. *Livestock Science* 166, 1 (2014), 121–132.
- [40] Peripolli, E., Stafuzza, N. B., Amorim, S. T., de Lemos, M. V. A., Grigoletto, L., Kluska, S., Ferraz, J. B. S., Eler, J. P., Mattos, E. C., and Baldi, F. Genome-wide scan for runs of homozygosity in the composite Montana Tropical® beef cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 137, 2 (2020), 155–165.

- [41] Peripolli, E., Stafuzza, N. B., Munari, D. P., Lima, A. L. F., Irgang, R., Machado, M. A., Panetto, J. C. d. C., Ventura, R. V., Baldi, F., and da Silva, M. V. G. B. Assessment of runs of homozygosity islands and estimates of genomic inbreeding in Gyr (*Bos indicus*) dairy cattle. *BMC Genomics* 19, 1 (2018), 1–13.
- [42] Pitt, D., Bruford, M. W., Barbato, M., Orozco-terWengel, P., Martínez, R., and Sevane, N. Demography and rapid local adaptation shape Creole cattle genome diversity in the tropics. *Evolutionary Applications* 12, 1 (2019), 105–122.
- [43] Pryce, J. E., Haile-Mariam, M., Goddard, M. E., and Hayes, B. J. Identification of genomic regions associated with inbreeding depression in Holstein and Jersey dairy cattle. *Genetics Selection Evolution* 46, 1 (2014), 1–14.
- [44] Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., De Bakker, P. I., Daly, M. J., and Sham, P. C. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics* 81, 3 (2007), 559–575.
- [45] Purfield, D. C., Berry, D. P., McParland, S., and Bradley, D. G. Runs of homozygosity and population history in cattle. *BMC Genetics* 13, 1 (2012), 1.
- [46] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing, 2019.
- [47] Reimand, J., Kull, M., Peterson, H., Hansen, J., and Vilo, J. G:Profiler-a web-based toolset for functional profiling of gene lists from large-scale experiments. *Nucleic Acids Research* 35, SUPPL.2 (2007), 193–200.
- [48] Rexroad, C. E., and Vallejo, R. L. Estimates of linkage disequilibrium and effective population size in rainbow trout. *BMC Genetics* 10 (2009).
- [49] Sargolzaei, M., Scenkel, F. S., Jansen, G. B., and Schaeffer, L. R. Extent of linkage disequilibrium in Holstein cattle in North America. *Journal of Dairy Science* 91, 5 (2008), 2106–2117.
- [50] Sedgwick, P. Pearson’s correlation coefficient. *BMJ (Online)* 345, 7864 (2012), 1–2.
- [51] Sell-Kubiak, E., Czarniecki, L., and Strabel, T. Challenges in inbreeding estimation of large populations based on polish holstein-friesian cattle pedigree. *Journal of applied genetics* 59, 3 (2018), 313–323.

- [52] Sharma, A., Lim, D., Chai, H.-H., Choi, B.-H., and Cho, Y. Demographic Trends in Korean Native Cattle Explained Using Bovine SNP50 Beadchip. *Genomics & Informatics* 14, 4 (2016), 230.
- [53] Slatkin, M. Linkage disequilibrium - Understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics* 9, 6 (2008), 477–485.
- [54] Stella, A., Ajmone-Marsan, P., Lazzari, B., and Boettcher, P. Identification of selection signatures in cattle breeds selected for dairy production. *Genetics* 185, 4 (2010), 1451–1461.
- [55] Sun, J., Yomogida, K., Sakao, S., Yamamoto, H., Yoshida, K., Watanabe, K., Morita, T., Araki, K., ichi Yamamura, K., and Tateishi, S. Rad18 is required for long-term maintenance of spermatogenesis in mouse testes. *Mechanisms of Development* 126, 3-4 (2009), 173–183.
- [56] Szmatoła, T., Gurgul, A., Jasielczuk, I., Ząbek, T., Ropka-Molik, K., Litwińczuk, Z., and Bugno-Poniewierska, M. A comprehensive analysis of runs of homozygosity of eleven cattle breeds representing different production types. *Animals* 9, 12 (2019).
- [57] VanRaden, P. M., Olson, K. M., Wiggans, G. R., Cole, J. B., and Tooker, M. E. Genomic inbreeding and relationships among Holsteins, Jerseys, and Brown Swiss. *Journal of Dairy Science* 94, 11 (2011), 5673–5682.
- [58] Zhang, Q., Calus, M. P., Guldbrandtsen, B., Lund, M. S., and Sahana, G. Estimation of inbreeding using pedigree, 50k snp chip genotypes and full sequence data in three cattle breeds. *BMC genetics* 16, 1 (2015), 88.
- [59] Zhao, S., Zhang, J., Hou, X., Zan, L., Wang, N., Tang, Z., and Li, K. OLFML3 expression is decreased during prenatal muscle development and regulated by microRNA-155 in pigs. *International Journal of Biological Sciences* 8, 4 (2012), 459–469.

Capítulo 4

Frecuencia de desórdenes genéticos y de genes mayores de importancia productiva en ganado Blanco Orejinegro (BON) de Colombia

El contenido de este capítulo será sometido en la Revista Australian Veterinary Journal, ISSN 0005-0423 (versión impresa), ISSN 1751-0813 (versión en línea).

4.1. Resumen

Determinar las frecuencias genotípicas para marcadores asociados a desórdenes genéticos, variantes mayores de importancia sobre características productivas y reproductivas en el ganado (BON), con miras a fortalecer su cría y conservación. En este estudio, Se estimó la endogamia individual por pedigrí (n=7799, 10 generaciones) utilizando el programa MTDFNRM. Adicionalmente, se genotiparon 419 animales BON de diferentes regiones de Colombia, 70 con el chip GGP Bovine 150K y 349 con GGP Bovine 50K. De la información del chip, se seleccionaron los marcadores asociados a 50 desórdenes genéticos, 52 variantes de genes mayores relacionados con características de importancia productiva y 12 variantes relacionadas con la coloración del pelaje, presencia de cuernos y adaptación. A partir de la información se estimaron las frecuencias genotípicas y del alelo menor. La anotación de los desordenes genéticos se identificó mediante la herramienta OMIA. El coeficiente de endogamia a partir del pedigrí fue de 4.41 %. Se encontraron portadores en 16 de los desórdenes genéticos evaluados en la población BON pero en muy bajas frecuencias (de 0.24 a 2.46 %), no hubo presencia de individuos homocigóticos para las afecciones. Los portadores estuvieron asociados a afecciones como BLAD, DUMPS, Citrulinemia, sindactilia, CMD, Pompes, WS, EB, Protoporphyria, entre otras. Genes de importancia para el color como *TYR*, *TYR1*, *MC1R* (*MSHR*), *PMEL*, se encontraron casi fijados, al igual que el alelo relacionados con ausencia de cuernos (polled) y la característica de adaptación al trópico slick coat. Marcadores asociados a la producción y calidad

de la leche como β -lactoglobulina, Kappa Caseina C, β -Caseina, Yellow Fat y genes de fertilidad, presentaron frecuencias variables indicando potencial de selección. En conclusión, La frecuencia de alelos de desordenes genéticos en el ganado BON fue muy baja, lo que sugiere pocos problemas de afecciones genéticas siendo sindactilia la condición más frecuente. Los marcadores asociados a color estuvieron casi fijados, al igual que la ausencia de cuernos, los marcadores de producción y reproducción presentaron más variabilidad para selección.

Palabras Clave: ganado criollo; desorden genético; polimorfismo genético; sindactilia.

Abreviaturas Deficiencia de adhesión leucocitaria bovina , (BLAD); Deficiencia de monofosfato sintasa de uridina, (DUMPS); Distonía muscular congénita 2, CMD2; Enfermedad de almacenamiento de glucógeno II, Pompe; Síndrome de Weaver, WS; Enfermedad epidermólisis ampollosa, EB; Holstein Haplotipo 1, HH1; Ayrshire Haplotipo 1, AH1; Tirosinasa, *TYR*; proteína 1 relacionada con la tirosinasa, *TYRP1*; Black Red Coat Color, *MC1R* (*MSHR*); Silver dilutor, *PMEL*, presencia de cuernos, POLLED.

4.2. Introducción

El ganado Blanco Orejinegro (BON), es una raza criolla descendiente del ganado europeo traído por los españoles a América, que se adaptó a las condiciones montañosas de los Andes colombianos durante más de 500 años [14]. La raza presenta ancestría británica e ibérica principalmente [28], pelaje corto y una coloración blanca en su capa a diferencia de la mayoría de los ganados criollos de América. Su proceso de adaptación le permitió desarrollar características como alta rusticidad, resistencia a algunas enfermedades y parásitos, habilidad para sobrevivir bajo condiciones ambientales difíciles, capacidad de degradar forrajes de baja calidad y una buena eficiencia reproductiva [28, 5]. Sin embargo, con la llegada de los ganados especializados su número disminuyó principalmente por absorción racial, lo que llegó a poner en riesgo a la población con la posible introgresión de desórdenes genéticos de los ganados introducidos. [27, 29].

En los últimos años la población de BON se ha ido recuperando, debido a la promoción de las bondades que presenta y que pueden ser aprovechadas en el trópico alto ante el cambio climático, lo que ha hecho que aumente su cría y se implementen programas de mejoramiento genético, aunque aún se desconozcan muchos aspectos relacionados con la raza y los efectos de su historia evolutiva. Por ejemplo, se desconoce el efecto de la reducción del tamaño poblacional sobre la endogamia y la prevalencia de desórdenes genéticos en la población BON de Colombia, aspecto importante en la cría selectiva de los bovinos. Las enfermedades y anomalías genéticas conducen al bajo rendimiento productivo de los animales, no sólo por el efecto de los genes letales y deletéreos, sino por los problemas que se pueden generar en el desempeño y solidez estructural de los animales por otro tipo de genes [12]. La identificación y eliminación de los animales afectados es crucial en los programas de mejoramiento genético. Sin embargo, los animales portadores son el principal obstáculo para que los criadores controlen la diseminación de desórdenes genéticos en la población, debido a que en ocasiones presentan características rentables (músculatura desarrollada, alta producción de leche, aumento de proteínas de la leche y contenido de grasa) [18]. La principal manera para la erradicación se ha basado en la selección de machos libres de desórdenes genéticos, pero dependen del genotipado de los animales antes de la utilización del semen en los sistemas productivos. Las enfermedades y condiciones genéticas causan pérdidas económicas importantes en la producción bovina, incluso se han reportado pérdidas económicas de casi USD \$11 millones en los Estados Unidos causadas por la reducción de la fertilidad y los embriones afectados con enfermedades genéticas. [13].

Por otra parte, existen algunos genes mayores con marcadores importantes sobre diferentes características productivas de importancia económica que pueden ser usados para entender la vocación del ganado BON y favorecer su selección en los programas de mejoramiento genético. Más aún, si se tiene en cuenta la importante demanda de carne y leche que ha llevado a la inevitable selección de ganado altamente productivo y a la introducción de razas extranjeras en el país. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar las frecuencias genotípicas para desórdenes genéticos, marcadores de importancia en la producción y genes asociados al color en el ganado BON de Colombia.

4.3. Materiales y Métodos

Animales y extracción de ADN: La muestra tomada en estudio estuvo conformada por un total de 419 animales de 14 hatos de criadores BON de Colombia, de los cuales a 404 se les realizó extracción de ADN a partir de sangre y 15 a partir de semen. Se seleccionaron animales de cada hato teniendo en cuenta que el tamaño de muestra fue proporcional al tamaño del hato. Se recolectó sangre por punción de la vena coccígea con agujas número 21 utilizando tubos BD vacutainer® con EDTA como anticoagulante a 404 animales. Las muestras obtenidas se conservaron en refrigeración en una nevera portátil hasta ser llevadas al laboratorio multifuncional de la Universidad Tecnológica de Pereira. Una vez en el laboratorio se almacenaron a 4°C hasta la extracción de ADN. Las 15 pajillas de semen de toros con un importante número de hijos se conservaron en termos de nitrógeno a -196°C. A las muestras de sangre y semen se les realizó extracción de ADN con el kit Thermo Scientific GeneJET Genomic ADN Purification siguiendo las recomendaciones del fabricante. Finalmente, el ADN obtenido se almacenó a -20°C.

Posteriormente, se chequeo la calidad del ADN teniendo en cuenta la relación A260/270 (> 1.7) y la concentración del ADN en ng (> 500 ng) mediante NanoDrop™ 2000/2000c Spectrophotometers (Thermo Scientific™, Madison, WI, USA). También se verificó la integridad del ADN mediante la técnica de electroforesis en un gel de agarosa al 1 %. Después, el ADN total de los individuos seleccionados fue liofilizado usando un equipo Console FreeZone™ (Labconco™, Kansas city, MO, USA) y posteriormente fue enviado a Neogen Genomics (<https://genomics.neogen.com/en>) para el genotipado.

Genotipado: Se genotiparon 419 animales de 6 regiones de Colombia; 92 en Antioquia, 60 en Caldas, 48 en Cundinamarca, 36 en Meta, 132 en Risaralda y 51 en Tolima; de los cuales, 116 fueron machos y 303 hembras, de todos los grupos de edades (últimas cuatro generaciones). Los 70 animales más representativos (con más hijos en la población) fueron genotipados con el chip de alta densidad GGP Bovine 150K (140,668 SNPs) y 350 con los chips de las dos densidades, por este motivo la suma final fue de 419 animales. Se tuvieron en cuenta 50 mutaciones para desórdenes genéticos reportadas en las razas de ganado, teniendo en cuenta que se desconoce la posible introgresión en algún momento de la historia evolutiva del ganado BON. Se evaluaron los marcadores tipo

SNP o INDEL incluidos en el chip para las diferentes desórdenes genéticos, los cuales presentan la evaluación por triplicado para cada animal. Sólo se consideró positivo un animal cuando se presentó coincidencia en todas las repeticiones presente en el chip de genotipado. Para los desórdenes, los genotipos se denotaron como 11 cuando el individuo fue homocigótico para el desorden genético, 12 cuando fue portador y 22 para los animales libre (no portadores). Es importante aclarar que los dos arreglos que se utilizaron incluyen algunos desordenes diferentes, por lo que algunas enfermedades sólo se evaluaron en 70 o 350 animales.

Finalmente, se tomó la información y se estimaron las frecuencias genotípicas de algunos marcadores asociados a características morfológicas como la coloración y la presencia de cuernos (Polled). También se estimó la frecuencia de algunos genes mayores asociados con rusticidad, características productivas y algunas variantes genéticas candidatas previamente reportadas por Ortega et al., (2017) como significativas para varias características reproductivas en Bovinos, debido a que estas características son de gran importancia para los procesos selectivos y de conservación. Para todas las características, los genotipos se denotaron como 11 (homocigóticos), 12 para heterocigóticos y 22 para el otro tipo de homocigóticos.

Frecuencias: Las frecuencias genotípicas y la frecuencia del alelo menor (MAF) se calcularon utilizando el programa estadístico R [38]. Posteriormente, la mutación para cada desórdenes genéticos se identificó mediante la base de datos OMIA (Online Mendelian Inheritance in Animals) y se realizó la anotación respectiva.

Coefficiente de endogamia: Considerando que gran parte de las afecciones evaluadas son autosómicas recesivas y estas aumentan su frecuencia con la endogamia, se estimó el coeficiente de endogamia de Wright usando la información disponible en el pedigrí del ganado BON, correspondiente a 7799 animales nacidos entre 1975 y 2018 (10 generaciones, 4,3 años por generación) con información de 396 toros diferentes y 2140 madres. El coeficiente de endogamia individual (F) se estimó mediante MTDFNRM del programa MTDFREML [7]. Cuando se encontraron varios animales con al menos un alelo de la enfermedad, se reconstruyó la genealogía mediante el programa pedigree Viewer v6.5f y se identificó la relación entre los individuos con el fin de identificar el posible origen.

4.4. Resultados y discusión

Resultados

El coeficiente de endogamia calculada a partir del pedigrí fue de 4.41 %. Los desórdenes genéticos evaluados de la población BON se detallan En la tabla 4.1, donde el genotipo 11 representa los animales con la condición genética, los genotipos denotados como 12 corresponde a los portadores y los 22 los individuos libres. No se encontraron individuos homocigóticos afectados en el ganado BON y la frecuencia del alelo menor fue cero o muy cercana a cero en todos los casos. Sin embargo, se evidenció presencia de portadores para desórdenes genéticos como BLAD (n=2, 0.48 %), Deficiencia de monofosfato sintasa de uridina (n=2, 0.48 %), Citrulinemia (n=1, 0.24 %), Sindactilia-241 (n=10, 2.46 %), Sindactilia-2179 (n=1, 0.24 %), Distonía muscular congénita 2 (n=1, 0.24 %), Axonopatía degenerativa (n=1, 0.24 %), Epidermólisis ampollosa (n=1, 0.24 %), Pompes_1057_BR (n=1, 0.24 %), Pompes_1783_BR (n=1, 0.24 %), Goitre familiar (n=1, 0.24 %), Weaver síndrome(n=1, 0.24 %). Presencia de portadores de marcadores asociados a la fertilidad en diferentes razas como los haplotipos de aborto en Holstein HH1 (n=1, 0.24 %). El desorden genético con mayor frecuencia de portadores fue para Sindactilia-241 que presento 10 portadores, de los cuales ocho fueron hembras y dos machos (no reproductores), la mayoría de un solo hato (n=8). Mediante el análisis del pedigrí los 10 animales afectados fueron rastreados por sus padres y se evidenció en menos de dos generaciones un único ancestro común que fue reproductor del hato. No se encontró ningún individuo homocigótico para los desórdenes evaluados. Otras enfermedades donde se observó portadores fueron: Mucopolysaccharidosis IIIB, Protoporphyria y Pseudomytonia, cada una con un solo individuo.

Tablas 4.1: Animales BON portadores de desórdenes genéticos

Disease	Breed	OMIA ID	Gen	Description Chr:position-mutattion	Frecuencias genotípicas			
					N	11	12	22
Alpha-Manosidosis	Galloway, Angus, Murray Grey	000625-9913	<i>MAN2B1</i>	7:g.13956640G>A,c.662G>A,p.Arg221His 7:g.13957949, c.961T>C, p.Phe321Leu	350	0	0	100
Angus Dwarfism	Angus	001485-9913	<i>PRKG2</i>	6:g.97667351C>T,c.1573C>,p.Arg525* 6:g.97667351,c.2032C>T,p.Arg678*	350	0	0	100
Arachnomelia syndrome	Fleckvieh, Simmental	001541	<i>MOCS1</i>	23:g.13833868-13833869delCA,c.1224-1225delCA*	419	0	0	100
Beta-Mannosidosis	Salers	000626-9913	<i>MANBA</i>	6:g.23540228G>A,c.2574G>A, p.Trp858*	419	0	0	100
Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD)	Fleckvieh, Holstein, Friesian, Jersey	000595-9913	<i>ITGB2</i>	1:g.145114963A>G,c.383A>G, p.Asp128Gly	419	0	0.48	99.52
Brahman Dwarfism	-	-	-	-	350	0	0	100
Abortion due to haplotype BH2	Brown Swiss	001939-9913	<i>TUBD1</i>	19:g.11063520T>C,c.757T,p.His210Arg, rs383232842	419	0	0	100
Chediak Higashi Syndrome	Japanese Black	000185-9913	<i>LYST</i> - <i>GNSC319</i>	28:g.8508619A>G,c.6044A>G, p.His2015Arg	350	0	0	100
Chondrodysplasia (EVC2)	Wagyu	000187	<i>EVC2</i>	6:g.105431703C>T,c.1356C> T	419	0	0	100
Citrullinaemia	Holstein-Friesian	000194-9913	<i>ASS1</i>	11:g.100802781C>T,c.256C>T, p.Arg86*	419	0	0.24	99.76
Complex Vertebral Malformation (CVM)	Friesian, Holstein, Montbeliarde	001340-9913	<i>SLC37A3</i>	3:g.43412427G>T,c.538G>T,p.Val180ph, rs438228855 3:g.43,418,851G>T, p.Arg25Ser	350	0	0	100
Congenital Muscular Dystonia 1 (CMD1)	Belgian Blue Red and White Dutch	001450-9913	<i>ATP2A1</i>	25:g.26191380C>T,c.1675C>T, p.Arg559Cys	419	0	0	100
Congenital Muscular Dystonia 2 (CMD2)	Belgian Blue	001451-9913	<i>LOC528050</i> <i>SLC6A5</i>	29:g.24610495T>C,c.809T, p.Leu270Pro	419	0	0.24	99.76
Crooked tail síndrome	Belgian Blue	001452-9913	<i>MRC2</i>	19:g.47740473delAG,c.2904-2905delAG, p.Gly934X 19:g.47734925T>G,c.1906T>G, p.Cys636Gly, rs466131011	419	0	0	100
Deficiency of Uridine Monophosphate Synthase (DUMPS)	Friesian, Holstein, Holstein-Friesian, Red Holstein, Waygu	000262-9913	<i>UMPS</i>	1:g.69756880C>T,c.1213C>,p.Arg405*	419	0	0.48	99.76
Degenerative-Axonopathy	Tyrolean Grey	001106-9913	<i>MFN2</i>	16:g.42562057C>T,c.2229C>T	419	0	0.24	99.76
Dilated-Cardiomyopathy (BDCMP)	Red Holstein	000162-9913	<i>OPA3</i>	18:g.53546443C>T,c.343C>, p.Gln115*	419	0	0	100
Ehlers-Danlos	Holstein	001716	<i>EPYC</i>	5:g.20922527,c.258G>T,p.S87N	348	0	0	100
Epidermolysis bullosa (EB)	Hereford	001678	<i>LAMC2</i>	16:g.64223528-64289609	419	0	0.24	99.76
Factor XI deficiency	Holstein	000363	<i>F11</i>	27:g.15367048,c.1406ins76	350	0	0	100
Glycogen storage disease II (Pompes1057_BR)	Brahman	000419-9913	<i>GAA</i>	19:g.53109436_53109437delAT, c.1057_1058delAT,p.Tyr353Leu	350	0	0.29	99.71
Glycogen storage disease II (Pompes1783_BR)	Brahman Droughtmaster	000419-9913	<i>GAA</i>	19:g.53105979C>T,c.1783C>T, p.Arg595*	349	0	0.29	99.71
Glycogen storage disease II (Pompes_2454_SH)	Shorthorn	000419-9913	<i>GAA</i>	19:g.53102004,c.2454_2455delCA, p.Thr819Arg	348	0	0	100
Glycogen storage disease V (GSDV)	Charolais	001139-9913	<i>PYGM</i>	29: g.43611783, c.1468C>T, p.Arg490Trp	419	0	0	100
Goitre familial Afrikander	Charolais	000424	<i>TG</i>	14:g.9487845C>T,c.1963C>T	349	0	0.29	99.71
Abortion due to haplotype HH1	Friesian Holstein	000001-9913	<i>APAF1</i>	5:g.63150400C>T,c.1741C,p.Gln581*, rs448942533	410	0	0.24	99.76
Holstein fertility haplotype HH3	Holstein	001824	<i>SMC2</i>	8:g.95410507T>C,c.3404T>C,p.F1135S	419	0	0	100
Holstein fertility haplotype HH4 ,p.N290T	Holstein	001826	<i>GART</i>	1:g.1277227A>C,c.869A>C	349	0	0	100

Disease	Breed	OMIA ID	Gen	Description Chr:position-mutattion	N	11	12	22
Hypotrichosis BG	Belted Galloway	002230	<i>HEPHL1</i>	29:g.695072A _i T,c.1684A _i T,	419	0	0	100
Hypotrichosis-PMel	Hereford	001544	<i>PMEL</i>	5:g.57,669,913-57,669,915delTTC, c.50-52delTTC,p.L19del	350	0	0	100
Ichthyosis Fetalis	Chianina, Shorthorn	002238-9913	<i>ABCA12</i>	2:g.103,543,077A>G, c.5,804A>G, p.His1,935Arg 2:g.103016791T>C, c.6776T>C, p.(Leu2259Pro)	419	0	0	100
Abortion due to haplotype JH1	Jersey	001697-9913	<i>CWC15</i>	15:g.15707169C>T,c.163C>, p.Arg55*	419	0	0	100
Maple Syrup Urine Disease	Polled Hereford Shorthorn	000627-9913	<i>BCKDHA</i>	18:g.50828853C>T,c.154C>,p.Gly52*, rs479967962 18:g.50837932C>T,c.1380C>T, p.Pro372Leu	350	0	0	100
Marfan syndrome	Limousin, Japanese Black	000628	<i>FBN1</i>	10: g.62054844G>A,c.3598G>A, p.E1200K	350	0	0	100
Abortion due to haplotype MH1	Montbeliard, Vorderwald	001827-9913	<i>PFA5</i>	19:g.28511199C>T,c.3613C>T, p.Arg1205C ys, rs455876205	70	0	0	100
Abortion due to haplotype MH2	Montbeliarde, Vorderwald	001828-9913	<i>SLC37A2</i>	29:g.28879810C>T,c.34C>T,p.Arg12*, ss2019324563	349	0	0	100
Mucopolysaccharidosis IIIB	-	001342	<i>NAGLU</i>	19:g.43264699G>A,c.1354G>A,p.E452K	350	0	0.57	99.43
Bovine Muscular hypertrophy (double muscling)	Angus, Limousin	000683-9913	<i>MSTN</i>	2:g.6213980A>C,c.282C>A,p.Phe94Leu, rs110065568	419	0	0	100
Myasthenic syndrome (CMS)	Brahman	000685	<i>CHRNE</i>	19:g.27119615,c.448-467del	349	0	0	100
Perinatal weak calf síndrome (WCS)	Japanese Black	001817-9913	<i>IARS</i>	8:g.85341291GC, c.235GC, p.Val79Leu	319	0	0	100
Protoporphyrria	Blonde d'Aquitaine Limousin	000836-9913	<i>FECH</i>	24:g.57298883GT, c.1250GT,p.*417Lext*27	349	0	0.29	99.71
Pseudomytonia (PMT)	Chianina Romagnola	001464-9913	<i>ATP2A1</i>	25:g.26198573G>A,c.491G>A,p.Arg164His	419	0	0.2	100
Spherocytosis	Wagyu	001228	<i>SLC4A1</i>	19:g.44695843, c.1990C> T	348	0	0	100
Spinal dysmyelination (SDM)	Brown Swiss	001247	<i>SPAST</i>	g.14760164G>A,c.1964G>A,p.R560Q	419	0	0	100
Bovine Spinal Muscular Atrophy (SMA)	Braunvieh	000939-9913	<i>KDSR</i>	24:g.62138763G>A,c.562G>A, p.Ala188Thr	419	0	0	100
Syndactyly-241 (Exon 3)	Simmental	000963	<i>LRP4</i>	15:g. 77684253,c.241G>A, p.G81S	417	0	2.46	97.60
Syndactyly-2719 (Exon 20)	Crossbreed	000963	<i>LRP4</i>	15:g.77686731G _i A,c.2719G _i A,p.G907R	419	0	0.24	99.76
Syndactyly-3595 (Exon 26)	Simmental	000963	<i>LRP4</i>	15:g.77687607G _i A,c.3595G _i A,p.G1199S	419	0	0.24	99.76
Thrombopathia	Fleckvieh, Simmental	001003	<i>RASGRP2</i>	29:g.43599204T>C,c.701T>,p.L234P, rs385444696	419	0	0	100
Weaver síndrome (WS)	Brown Swiss	001247	<i>PNPLA8</i>	4:g.49878773G>A,c.1703G>A	419	0	0.24	99.76

Por otra parte, los genes relacionados con el color del pelo para el gen *Tirosinasa* el genotipo GG estuvo fijado en la población, para el gen *TYRP1* el genotipo GG se observó en mayor frecuencia (99.43 %), para el gen *MC1R-EBR* el alelo C estuvo casi fijado, y para el gen *PMEL* en la población estuvo fijado el alelo G para la ausencia de cuernos (característica polledness) se observó mayormente el genotipo GG asociado a ausencia de cuernos. Para la característica slick coat (mapeada en el gen *RPRL*), el genotipo común fue CC (Tabla 4.2), lo que concuerda con los observado en el pelaje del ganado BON. Por otra parte, resulta interesante observar que para el gen *PLAG1* que ha sido asociado a la estatura en bovinos [48], el genotipo más común fue el GG que corresponde a animales más pequeños, característica común en el ganado BON.

Tablas 4.2: Frecuencias genotípicas de marcadores morfológicos y de adaptación en la población BON de Colombia

Gene name	Genotypes 0-1-2	trait associated	N	MAF	Genotypic freq (%)		
					11	12	22
Dominant Red	TT-TC-CC	Colour	419	0.00	0.00	0.24	99.76
Horned/Polled	AA-AG-GG	Polled	350	0.00	0.29	0.29	99.43
MC1R (coat color)	DD-DI-II	Colour	347	0.01	0.29	2.02	97.69
MC1R-EBR (coat color)	TT-TC-CC	Colour	349	0.00	0.29	0.00	99.71
MC1R-346 (coat color)	TT-TC-CC	Colour	349	0.00	0.00	0.29	99.71
MC1R-358 (coat color)	TT-TC-CC	Colour	348	0.09	0.86	17.24	81.90
PLAG1	TT -TG-GG	Stature	418	0.28	8.37	38.28	53.35
Tyrosinase-OCA (albinism)	AA-AG-GG	Colour	419	0.00	0.00	0.00	100.00
TYRP1 (Dun coat color)	AA-AG-GG	Colour	350	0.00	0.29	0.29	99.43
Silver dilutor PMEL	AA-AG-GG	Colour	419	0.00	0.00	0.00	100.00
UMD3-39263696 (Slick coat)	GG-GC-CC	Adaptation	349	0.00	0.00	0.29	99.71
UMD3-39339348 (Slick coat)	TT-TC-CC	Adaptation	350	0.00	0.00	0.29	99.71

Con respecto a los genes relacionados con la producción y calidad de leche, para β -lactoglobulina los alelos más frecuentes fueron los catalogados dentro de la variante genética β , aunque solo para la variante asociada la posición 3065 se presentó mayor frecuencia la variante D. Para κ -Casein se observó una mayor frecuencia de alelos que permiten clasificar la kappa caseína como A, de menor rendimiento quesero. Para β -Caseinas los alelos más frecuentes permitieron clasificar la variante de β -Caseina con el alelo A1 y para Yellow Fat en la mayoría de los animales estuvo presente el genotipo GG (tabla 4.3). Algunas variantes en el gen *DGAT1*, *CAPN1* y *CDH13* se presentaron en frecuencias intermedias. Finalmente, para los genes relacionados con la fertilidad en BON, previamente reportados por su asociación con tasa de preñez de las hijas (*FCER1G*, *C7H19orf60*, *BSP3*, *TBC1D24*, *CSNK1E*, *RABEP2*, *OCLN*) tasa de concepción de vacas (*FCER1G*, *GCNT3*, *ACAT2*, *IBSP*, *AP3B1*, *CAST*), días abiertos

(*CD14*, *BCAS1*) y tasa de concepción de vaquillas (*HSD17B7*, *CACNA1D*, *CD40*), se presentaron frecuencias intermedias, lo que sugiere que aún existe una variabilidad genética importante en estos caracteres [34, 33].

Tablas 4.3: Frecuencias genotípicas de variantes mayores asociadas con características productivas y reproductivas la población BON de Colombia.

Gene name	Genotype	trait associated	N	MAF	Genotypic freq (%)		
					11	12	22
rs42536809 (CDH13)	AA-AC-CC	Consume residual	70	0.27	7.14	40	52.86
Japanese Black fertility (PKP2)	DD-ID-II	Fertility	419	0.41	17.18	47.02	35.8
rs109137982 (FCER1G)	AA-AG-GG	Fertility	418	0.28	10.53	34.21	55.26
rs109332658 (C7H19orf60)	CC-TC-TT	Fertility	416	0.27	53.61	38.46	7.93
rs109621328 (CD14)	CC-TC-TT	Fertility	407	0.16	0.25	31.7	68.06
rs109669573 (BCAS1)	CC-TC-TT	Fertility	419	0.43	33.65	46.3	20.05
rs109711583 (HSD17B12)	AA-AG-GG	Fertility	419	0.3	8.83	42	49.16
rs109830880 (GCNT3)	CC-CT-TT	Fertility	419	0.05	0	10.5	89.5
rs109967779 (ACAT2)	CC-TC-TT	Fertility	418	0.41	34.21	49.28	16.51
rs110217852 (BSP3)	AA-AG-GG	Fertility	419	0.28	51.07	41.29	7.64
rs110660625 (TBC1D24)	AA-AG-GG	Fertility	406	0.14	3.94	20.44	75.62
rs110789098 (IBSP)	CC-TC-TT	Fertility	419	0.22	5.01	34.84	60.14
rs110828053 (HSD17B7)	CC-TC-TT	Fertility	419	0.43	20.05	45.82	34.13
rs111015912 (LDB3)	CC-TC-TT	Fertility	419	0.18	67.54	29.12	3.34
rs133449166 (CSNK1E)	AA-AC-CC	Fertility	419	0.4	15.99	48.69	35.32
rs133700190 (AP3B1)	CC-TC-TT	Fertility	418	0.13	74.64	24.4	0.96
rs133729105 (RABEP2)	AA-AG-GG	Fertility	419	0.25	5.25	39.14	55.61
rs134264563 (OCLN)	AA-AG-GG	Fertility	418	0.36	40.19	47.37	12.44
rs135744058 (CACNA1D)	AA-AG-GG	Fertility	419	0.38	38.9	45.82	15.27
rs137601357 (CAST)	CC-TC-TT	Fertility	345	0.4	15.65	48.99	35.36
rs41711496 (CD40)	AA-AG-GG	Fertility	419	0.43	32.22	49.88	17.9
rs41766835 (APBB1)	AA-AG-GG	Fertility	417	0.16	70.26	27.82	1.92
rs41893756 (FUT1)	AA-AG-GG	Fertility	419	0.46	29.12	48.93	21.96
rs43745234 (FSHR)	CC-CG-GG	Fertility	419	0.19	4.3	30.31	65.39
UFL-FGF2ag	AA-AG-GG	Fertility	419	0.34	44.15	43.44	12.41
UFL-rs109032590 (BOLA DMB)	CC-TC-TT	Fertility	419	0.42	35.08	46.54	18.38
Calpaina (CAPN1)	GG-CG-CC	Meat	70	0.3	52.86	34.29	12.86
B-Casein (6687)	GG-GA-AA	Milk	349	0	99.71	0.29	0
B-Casein (8163)	CC-CA-AA	Milk	349	0	100	0	0
B-Casein (8178)	AA-AC-CC	Milk	349	0	99.43	0.57	0
B-Casein (8219)	CC-CA-AA	Milk	348	0	100	0	0
B-Casein (8267)	CC-CG-GG	Milk	349	0.04	91.69	8.31	0
B-Casein (8356)	CC-CT-TT	Milk	349	0.01	97.13	2.87	0
B-Casein (8463)	CC-CG-GG	Milk	349	0	100	0	0
B-Casein (8491)	TT-TC-CC	Milk	350	0	99.43	0.57	0
DGAT1A-4939	AA-AG-GG	Milk	416	0.2	63.7	33.17	3.13
DGAT1A-57820	CC-TC-TT	Milk	416	0.27	7.21	40.38	52.4
BGHR1	GG-GA-AA	Milk	349	0	100	0	0
K-Casein 355 (GNSC355)	AA-AG-GG	Milk	350	0	99.71	0.29	0
K-Casein 12951 (12951) Var AB	GG-AG-AA	Milk	350	0	99.71	0.29	0

K-Casein 319 (GNSC319)	AA-AC-CC	Milk	348	0.29	50	41.38	8.62
Lactoferrina (LIF)	AA-AG-GG	Milk	350	0.02	96.86	3.14	0
Stearoyl-CoA desaturase 1	GG-AG-AA	Milk	70	0.05	90	10	0
Yellow milk Fat	GG-GA-AA	Milk	419	0	99.76	0.24	0
β -lactoglobulin (3065)	CC-CG-GG	Milk	349	0	0	0	100
β -lactoglobulin (3080)	CC-CT-TT	Milk	349	0	99.71	0.29	0
β -lactoglobulin (3982)	CC-TC-TT	Milk	349	0.33	46.13	41.26	12.61
β -lactoglobulin (4003)	GG-GT-TT	Milk	350	0	99.71	0	0.29
β -lactoglobulin (4027)	CC-CG-GG	Milk	348	0	100	0	0
β -lactoglobulin (5174)	CC-TC-TT	Milk	419	0.38	16.47	43.68	39.86
β -lactoglobulin (5233)	AA-AG-GG	Milk	349	0	100	0	0
β -lactoglobulin (5263)	CC-TC-TT	Milk	337	0.36	43.32	41.54	15.13

Discusión

Las desórdenes genéticos están presentes en todas las razas de ganado [12]. La endogamia es un factor importante en la aparición y propagación de estas, incluso el uso masivo de toros genéticamente relacionados y la inseminación artificial pueden acelerar la dispersión de alelos nocivos [2, 11], por lo que la identificación de sementales portadores de alelos nocivos es clave para los programas de control y erradicación de enfermedades y desordenes genéticos.

Una de las enfermedades genéticas evaluadas de mayor importancia es la deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD), es una condición autosómica recesiva, que se debe a una mutación sin sentido en el gen *CD18*, ahora conocido como *ITGB2* [45]. BLAD se caracteriza por una disminución en la expresión de las β_2 -integrinas en los leucocitos [25], lo que conduce a una expresión reducida de neutrófilos y una inmunidad innata inadecuada. En la población BON evaluada se detectaron dos portadores heterocigotos (0.48 %) un macho joven y una hembra los cuales no estuvieron relacionados entre ellos tras el análisis de pedigrí. En BON no existen reportes de frecuencias de desórdenes genéticos, pero otros estudios han reportado frecuencias mayores en ganado especializado, por ejemplo en vacas Holstein brasileñas encontraron frecuencia de portadores de 5.7 % [40], en Holstein de Turquía de 4.0 % [30], y en Holstein de Colombia (2.0 %) [4]. La presencia de portadores BLAD y otros de los desórdenes

evaluados en el ganado BON puede deberse a algún proceso de introgresión del ganado Holstein, porque la mayoría de los desórdenes son más frecuentes en esa raza y es una de las razas más comunes en el trópico alto de Colombia, aunque no se puede descartar la posibilidad de que el alelo provenga de la población fundadora, por lo que es necesario realizar más estudios para concluir adecuadamente.

La Deficiencia de monofosfato sintasa de uridina (DUMPS), esta es una afección autosómica recesiva que se produce por la deficiencia de la enzima que cataliza la conversión de ácido orótico en uridina-5'-monofosfato, que es el precursor de la citosina y la timina [10]. Los portadores son fenotípicamente normales, pero solo cuentan con la mitad de la actividad de la enzima monofosfato sintasa de uridina y durante la lactancia, excretan un nivel elevado de ácido orótico en la leche y la orina [22]. En la población BON se evidenciaron dos portadores machos (0.48 %) no relacionados en el pedigrí. No se encontraron reportes previos en ganado BON, tampoco en otras razas en Colombia, pero Zepeda et al (2018) reportó un resultado similar en ganado Braunvieh de México donde las frecuencias alélicas fue de 0.3 % [52]. Portadores de esta enfermedad han sido reportados también en Holstein de Argentina (0.96 % en toros y 0.11 % en vacas) [35].

La Citrulinemia es una condición genética autosómica recesiva es causada por la deficiencia en la actividad de la enzima argininosuccinato sintasa producida por el gen *ASS1*, generando altos niveles de amoníaco en la sangre [23]. En la población en este estudio encontró 1 portador macho (0.24 %). Sun et al (2011) reportó un resultado similar en ganado Holstein Chino con dos portadores (0.23 %). En una la población Friesian de 46 animales 28 fueron portadores de Citrulinemia [23]. Los síntomas clínicos a aparecen a las horas del nacimiento observándose de depresión temprana seguida de caminar sin rumbo, presionar la cabeza, ceguera aparente, lo que lleva a reclinación, bramidos, espuma en la boca, convulsiones y posteriormente la muerte del animal [23].

Sindactilia (Mulefoot), se caracteriza por la fusión o estenosis de las falanges funcionales, esta condición dificulta el montaje natural en toros, y predispone al animal a hipertermia cuando se encuentra en temperaturas ambientales altas, por lo que resulta indeseada en las producciones. Duchesne et al (2006) reportaron una sustitución no conservativa de CpG/ApT en el exón 33 del gen *LRP4* bovino Holstein [17]. Johnson y col. (2006) informaron una mutación diferente en el mismo gen *LRP4* en el ganado Angus

(transición de G a A). También se evidenciaron portadores para las mutaciones en el exon 3 (c.241G> A) y 20 (c.2719G> A) como se observa en la tabla 1. En este estudio se evidenciaron 10 animales BON portadores de la mutación c.241G> A en el exón 3 (2.46 %). Además, los individuos presentaron relación debido a un ancestro común. La mayoría pertenecían a un hato donde también se ha tenido cría de Holstein, lo que podría explicar una posible introgresión. También se evidenció un portador para la mutación de sindactilia 2719 (exón 20) del gen LRP4 (0.24 %). Con respecto a la mutación más frecuente en este trabajo, Drögemüller y col. (2006) consideran el cambio c.241G>A (M241) como benigno sin signos clínicos [16]. Por otra parte, Cole et al (2016) reportó 20 animales Holstein con esta condición de Francia y Estados Unidos. En ganado Braunvieh de México hubo una frecuencia de 4.14 % de animales afectados [52], aunque en este trabajo no se encontró ningún individuo homocigótico para la condición.

Distonía muscular congénita 2 (CMD2), es causada por una mutación sin sentido en el gen *SLC6A5* que codifica el transportador neuronal de glicina GlyT2 dependiente de $\text{Na}^+/\text{Cl}^{-12}$. Para esta enfermedad se reportó 1 animal macho (0.24 %). En el ganado Azul Belga se reportó que el 4.6 % eran portadores de CMD2 [11, 19], en Belga azul de Reino Unido se reportó la misma mutación [19]. En humanos esta mutación se caracterizan por presentar una respuesta de sobresalto exagerada a estímulos táctiles o acústicos que resulta en hipertonía muscular [39], síntomas que han sido similares en la raza Azul Belga [11].

La enfermedad de almacenamiento de glucógeno II (Pompes), es un trastorno hereditario recesivo, causado por una mutación sin sentido en el gen *GAA* que codifica la enzima ácido α -glucosidasa, necesaria para descomponer el glucógeno en los lisosomas [44]. En este estudio se reportaron 1 portador (0.29 %) de la mutación en posición 1057 y otro en la posición 1783 (0.29 %). Zepeda-Batista et al (2018) identificaron un animal homocigoto (0.30 %) en ganado Braunvieh de México. Según Brooks y Koeberl (2015) mencionan que este desorden podría ser de raza específica, por lo tanto no todas las razas desarrollan la enfermedad [9].

El síndrome de Weaver (WS), es una enfermedad neurodegenerativa que causa cambios patológicos de la mielina vainas en la médula espinal [46]. Se debe a una mutación sin sentido (R560Q) en sitios invariantes de los insectos a los mamíferos en el gen que

codifica la espastina (*SPAST* o *SPG4*) [46]. En este estudio, se evidenció 1 portador (0.24 %) para WS. En la raza Braunvieh de México se evidenció una frecuencia del 0.8 % de animales heterocigotos para esta enfermedad [52].

La enfermedad epidermólisis ampollosa (EB), es causada a una delección de 2.4 kb que abarca el primer exón del gen *LAMC2*, que codifica la proteína laminina gamma 2 [31]. En la población BON se evidenció 1 portador (0.24 %). Se observó la presencia de esta enfermedad en otras razas como Braunvieh [52] y Danish Hereford [31]. EB causa afecciones cutáneas de etiología genética que se caracteriza por ampollas y ulceraciones alrededor de la boca y extremidades, lo que lleva en este último caso a la separación del casco del corion, dificultando la movilidad del animal [31].

El Holstein Haplotipo 1 (HH1), es un haplotipo perjudicial en el rendimiento de la reproducción. HH1 generado por una mutación sin sentido en *1*, se cree que trunca aproximadamente un tercio de la proteína APAF1, que desempeña un papel importante en el desarrollo del embrión [1]. En este estudio se observó un animal afectado para HH1 (0.24 %). La presencia de estos haplotipos puede provocar una disminución en las tasas de concepción y aumento de los abortos en el ganado Holstein [49].

Por otra parte, el nombre de ganado Blanco Orejinegro (BON), se debe a sus características fenotípicas, ya que posee pelaje corto de color blanco sobre piel negra y las orejas y el tercio medio de las extremidades son de color negro. En este estudio se evidenciaron genes relacionados con el color del pelaje. Algunos de ellos son los genes Tyrosinase (*TYR*), Tyrosinase-related protein 1 (*TYRP1*), Dominant Red y Receptor de melanocortina (*MC1R* (*MSHR*)). En los animales evaluados no observó la presencia de albinismo (*Tyrosinase-OCA*), que es causado a una inserción de base (926-927insC) en el gen *TYR* [42]. Por otra parte, el gen *TYRP1* está asociado a varios tonos de color marrón. Por ejemplo, en el ganado Dexter la coloración marrón, se debe a una sustitución de aminoácidos His434Tyr en *TYRP1*, debido a una sustitución de C a T dentro del exón 7 del gen *TYRP1* [6]. En este estudio se encontró una mayor frecuencia del alelo G para el gen *TYRP1*, encontrándose casi fijado.

Receptor de melanocortina-1 (*MC1R/MSHR*), según Lunglund et al. (1995), en ganado noruego e islandés evidenciaron tres alelos en el locus *MSHR*. El alelo tipo salvaje (E+),

codifica el receptor funcional normal para MESH. Mientras, el alelo E^D , contiene la mutación sin sentido p.Leu99Pro (c.296T>C) [26]. La molécula MSHR se expresará sin la necesidad de unión a MSH, lo cual genera altos niveles de tirosinasa y por ende, la producción de eumelalina (color negro) [26]. Por el contrario, el alelo e contiene una delección de base única p.Tyr155X (c.772delG), que da lugar a un receptor no funcional y, por lo tanto, niveles bajos de tirosinasa, resultando en la producción de feomelalina (color de capa roja). Una copia del alelo E^D puede producir moléculas funcionales de MSHR, por lo tanto, para el color negro, este alelo es dominante, mientras que el alelo e es recesivo [26]. En este estudio 8 animales (2.02 %) presentaron animales presentaron el alelo D que da la coloración negra, la variante EBR es responsable de fenotipos negros/rojos43, además se observó la presencia de MCR1 en la posición 346 y 358, lo anterior podría explicar las características fenotípicas del ganado BON relacionado con la piel negra y el pelaje negro en las orejas y el tercio medio de las extremidades. También, Lawlor et al (2014) mostraron que el color Rojo en ganado Holstein asociado con el gen receptor de melanocortina 1 (*MC1R*).

Con respecto al gen *PMEL* asociado con la dilución o palidez en el color. En el ganado Charolais se ha reportado la mutación c.64G>A (p.Gly22Arg) que genera una dilución hacia el color blanco [20]. En este estudio no se observó esa mutación en la población BON, se observó el genotipo GG que está relacionado con el color negro que podría ser consecuente con lo dicho anteriormente con el fenotipo de piel oscura y pelaje negro en orejas y tercio medio de las extremidades, siendo el pelaje blanco por la acción epistática de otro gen. Por otra parte, Por otro parte, en la población BON evaluada se evidenció la variante genética asociada a la ausencia de cuernos por una mutación relacionada con la celtica (Polled-celtic) [3], presentándose el genotipo GG en 348 animales. Es importante mencionar que en la raza BON, aunque se permiten los cuernos, no es una característica frecuente en la raza.

La característica slick hair coat es una característica de herencia dominante asociada típicamente con adaptación a las condiciones tropicales. Las variantes se han reportado en algunos bovinos criollos de nuevo mundo, y se han mapeado al interior del gen RPRL. La característica presenta importancia ante el cambio climática porque mejora la termo-tolerancia y permite mejorar la productividad [24, 36]. Esta característica está relacionada con la capa de pelo corto y liso en el ganado, el cual se ha sido reportado

originalmente en ganado Senepol [32], y se ha introducido en Holstein. Dikmen et al evidenció que los animales Holstein con pelo liso tienen una capacidad termorreguladora superior en comparación con los animales no lisos y mostraron una disminución menos drástica en la producción de leche durante el verano [15].

En este estudio se observaron otros genes de importancia en la raza BON como la Kappa Caseína C (KCN), que constituye aproximadamente el 12 % de la caseína importante en la leche bovina. En este estudio se evidenció principalmente la presencia del alelo G asociado a la denominada variante A de KCN en la clasificación AB. El alelo G ha sido reportado también en otras razas criollas colombianas como Casanareño (0.36), Hartón del Valle (0.23) y Velásquez (0.11) [41]. Para este genotipo la variante B de KCN está relacionada con una mejor coagulación de la leche [37]. Otra proteína de la leche fue la β -lactoglobulina que representa aproximadamente el 50 % de la proteína de suero total de la leche de rumiantes y ha sido asociada con el rendimiento de la leche y la calidad de la leche [43]. En la población BON se evidencio diferentes variantes de β -lactoglobulina que permiten clasificarla principalmente en el tipo B (Variante β). Esta variante está relacionada con el rendimiento y la calidad de la proteína de la leche [51].

Finalmente, Yellow fat, hace referencia al color amarillo de la grasa en el tejido y la leche y es producto de la deposición de carotenoides en tejidos adiposos [50]. En BON se evidencio una mayor frecuencia del genotipo GG. Tian et al (2009), evidenció la grasa más amarilla en Jersey (alelo A) que en Limosin (alelo G) [47]. En el ganado BON la variante G se encontró casi fijada.

4.5. Conclusiones

En este estudio, se encontró portadores de desordenes genéticos como BLAD, DUMPS, Citrulinemia, Sindactilia, CMD2, Pompes, WS, EB, HH1 principalmente, que, aunque en muy baja frecuencia, es importante realizar el seguimiento para evitar la propagación del alelo indeseado dentro de la población. Por otra parte, los marcadores asociados a color del pelaje estuvieron casi fijados en la raza BON, se encontró mayor frecuencia del alelo asociado a ausencia de cuernos y los alelos asociados a la característica slick coat de adaptación al trópico, lo que concuerda con sus características fenotípicas. Finalmente,

muchos de los alelos asociados a producción y reproducción presentaron variabilidad para la selección.

Referencias

- [1] Adams, H. A., Sonstegard, T. S., VanRaden, P. M., Null, D. J., Van Tassell, C. P., Larkin, D. M., and Lewin, H. A. Identification of a nonsense mutation in APAF1 that is likely causal for a decrease in reproductive efficiency in Holstein dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 99, 8 (2016), 6693–6701.
- [2] Agerholm, J. S. Inherited disorders in Danish cattle. *Apmis* 115 (2007), 1–76.
- [3] Aldersey, J., Sonstegard, T., Williams, J., and Bottema, C. Understanding the effects of the bovine polled variants. *Animal genetics* 51, 2 (2020), 166–176.
- [4] Barrientos Grajales SM, Echeverri Zuluaga JJ, L. H. A. Population genetic structure of bovine cd18 gene in holstein cows in the department of antioquia. *MVZ-cordoba* (2009).
- [5] Bedoya, G., Carvajal, L. G., Bermúdez, N. R., Moreno, F. L., Márquez, M. E., Davies, S., Derr, J., Londoño, J. O., and Ruiz, A. Estructura molecular y poblacional del ganado criollo colombiano (GCC). *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 14, 2 (2001), 109–120.
- [6] Berryere, T. G., Schmutz, S. M., Schimpf, R. J., Cowan, C. M., and Potter, J. TYRP1 is associated with dun coat colour in Dexter cattle or how now brown cow? *Animal Genetics* 34, 3 (2003), 169–175.
- [7] Boldman, K., Kriese, L., Van Vleck, L., Tassell, C., and Kachman, S. A manual for use of mtdfreml - a set of programs to obtain estimates of variances and covariances (draft). *USDA, ARS* (01 1995).
- [8] Botaro, B. G., de Lima, Y. V. R., Cortinhas, C. S., Rennó, F. P., and dos Santos, M. V. Effect of the kappa-casein gene polymorphism, breed and seasonality on physicochemical characteristics, composition and stability of bovine milk. *Revista Brasileira de Zootecnia* 38, 12 (2009), 2447–2454.
- [9] Brooks, E. D., and Koeberl, D. D. Large animal models and new therapies for glycogen storage disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38, 3 (2015), 505–509.

- [10] Casas, E., and Kehrli, M. E. A review of selected genes with known effects on performance and health of cattle. *Frontiers in Veterinary Science* 3, DEC (2016), 1–11.
- [11] Charlier, C., Coppieters, W., Rollin, F., Desmecht, D., Agerholm, J. S., Cambisano, N., Carta, E., Dardano, S., Dive, M., Fasquelle, C., Frennet, J. C., Hanset, R., Hubin, X., Jorgensen, C., Karim, L., Kent, M., Harvey, K., Pearce, B. R., Simon, P., Tama, N., Nie, H., Vandeputte, S., Lien, S., Longeri, M., Fredholm, M., Harvey, R. J., and Georges, M. Highly effective SNP-based association mapping and management of recessive defects in livestock. *Nature Genetics* 40, 4 (2008), 449–454.
- [12] Cieřłoch, A., Rutkowska, K., Oprzędek, J., and Poławski, E. Genetic disorders in beef cattle: a review. *Genes and Genomics* 39, 5 (2017), 461–471.
- [13] Cole, J. B., Null, D. J., and VanRaden, P. M. Phenotypic and genetic effects of recessive haplotypes on yield, longevity, and fertility. *Journal of Dairy Science* 99, 9 (2016), 7274–7288.
- [14] De Alba, J. Criollo cattle of latin america. *FAO Animal Production and Health Paper (FAO)* (1987).
- [15] Dikmen, S., Khan, F., Huson, H., Sonstegard, T., Moss, J., Dahl, G., and Hansen, P. The slick hair locus derived from senepol cattle confers thermotolerance to intensively managed lactating holstein cows. *Journal of Dairy Science* 97, 9 (2014), 5508–5520.
- [16] Drögemüller, C., Leeb, T., Harlizius, B., Tammen, I., Distl, O., Höltershinken, M., Gentile, A., Duchesne, A., and Eggen, A. Congenital syndactyly in cattle: Four novel mutations in the low density lipoprotein receptor-related protein 4 gene (LRP4). *BMC Genetics* 8 (2007), 1–12.
- [17] Duchesne, A., Gautier, M., Chadi, S., Grohs, C., Floriot, S., Gallard, Y., Caste, G., Ducos, A., and Eggen, A. Identification of a doublet missense substitution in the bovine LRP4 gene as a candidate causal mutation for syndactyly in Holstein cattle. *Genomics* 88, 5 (2006), 610–621.
- [18] Gentile, A., and Testoni, S. Inherited disorders of cattle: a selected review. *Slov vet res* 43, 1 (2006), 17–29.

- [19] Gill, J. L., James, V. M., Carta, E., Harris, D., Topf, M., Scholes, S. F., Hateley, G., and Harvey, R. J. Identification of congenital muscular dystonia 2 associated with an inherited GlyT2 defect in Belgian Blue cattle from the United Kingdom. *Animal Genetics* 43, 3 (2012), 267–270.
- [20] Gutiérrez-Gil, B., Wiener, P., and Williams, J. L. Genetic effects on coat colour in cattle: dilution of eumelanin and pheomelanin pigments in an f2-backcross charolais× holstein population. *BMC genetics* 8, 1 (2007), 56.
- [21] Hamza, A. E., Yang, Z. P., Wang, X. L., Chen, R. J., Wu, H. T., and Ibrahim, A. I. The impact of kappa casein gene polymorphism on milk components and other productive performance traits of Chinese Holstein cattle. *Pakistan Veterinary Journal* 31, 2 (2011), 153–156.
- [22] Harden, K. K., and Robinson, J. L. Deficiency of UMP synthase in dairy cattle: A model for hereditary orotic aciduria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 10, 3 (1987), 201–209.
- [23] Healy, P. J., Harper, P. A., and Dennis, J. A. Bovine citrullinaemia: a clinical, pathological, biochemical and genetic study. *Australian veterinary journal* 67, 7 (1990), 255–258.
- [24] Huson, H. J., Kim, E.-S., Godfrey, R. W., Olson, T. A., McClure, M. C., Chase, C. C., Rizzi, R., O'Brien, A. M., Van Tassell, C. P., Garcia, J. F., et al. Genome-wide association study and ancestral origins of the slick-hair coat in tropically adapted cattle. *Frontiers in Genetics* 5 (2014), 101.
- [25] Kehrli, M. E., Schmalstieg, F. C., Anderson, D. C., Van der Maaten, M. J., Hughes, B. J., Ackermann, M. R., Wilhelmsen, C. L., Brown, G. B., Stevens, M. G., and Whetstone, C. A. Molecular definition of the bovine granulocytopeny syndrome: identification of deficiency of the Mac-1 (CD11b/CD18) glycoprotein. *American journal of veterinary research* 51, 11 (1990), 1826–1836.
- [26] Klungland, H., Vage, D., Gomez-Raya, L., Adalsteinsson, S., and Lien, S. The role of melanocyte-stimulating hormone (msh) receptor in bovine coat color determination. *Mammalian genome* 6, 9 (1995), 636–639.
- [27] López, A., Saldarriaga, O., Arango, A., Rugeles, M., Zuluaga, F., Olivera, M., Bermúdez, N., Bedoya, G., and Ossa, J. Ganado Blanco Orejinegro (BON): Una

- alternativa para la producción en Colombia. *Rev. colomb. cienc. pecu* 14 (2001), 119–126.
- [28] Martínez, A., Gama, L. T., Cañón, J., Ginja, C., Delgado, J. V., Dunner, S., Landi, V., Martín-Burriel, I., Penedo, M. C. T., and Rodellar, C. Genetic footprints of Iberian cattle in America 500 years after the arrival of Columbus. *PLoS One* 7, 11 (2012), e49066.
- [29] Martínez, S., Vásquez, R., Rodrigo, E., Gallego, G., León, J., Gómez, V., Moreno, O., Tobón, C., Jaime, A., and Neira, S. *Eficiencia productiva de la raza Bon en el trópico colombiano*. 2012.
- [30] Meydan, H., Yildiz, M. A., and Agerholm, J. S. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. *Acta Veterinaria Scandinavica* 52, 1 (2010), 1–8.
- [31] Murgiano, L., Wiedemar, N., Jagannathan, V., Isling, L. K., Drögemüller, C., and Agerholm, J. S. Epidermolysa bullosa in Danish Hereford calves is caused by a deletion in LAMC2 gene. *BMC Veterinary Research* 11, 1 (2015).
- [32] Olson, T., Lucena, C., Chase Jr, C., and Hammond, A. Evidence of a major gene influencing hair length and heat tolerance in bos taurus cattle. *Journal of Animal Science* 81, 1 (2003), 80–90.
- [33] Ortega, M., Denicol, A., Cole, J., Null, D., and Hansen, P. Use of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with daughter pregnancy rate for prediction of genetic merit for reproduction in holstein cows. *Animal genetics* 47, 3 (2016), 288–297.
- [34] Ortega, M. S., Denicol, A. C., Cole, J. B., Null, D. J., Taylor, J. F., Schnabel, R. D., and Hansen, P. J. Association of single nucleotide polymorphisms in candidate genes previously related to genetic variation in fertility with phenotypic measurements of reproductive function in holstein cows. *Journal of dairy science* 100, 5 (2017), 3725–3734.
- [35] Poli, M. A., Dewey, R., Semorile, L., Lozano, M. E., Albarino, G. G., Romanowski, V., and Grau, O. PCR screening for carriers of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) and uridine monophosphate synthase (DUMPS) in argentine holstein

- cattle. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine* 43, 3 (1996), 163–168.
- [36] Porto-Neto, L. R., Bickhart, D. M., Landaeta-Hernandez, A. J., Utsunomiya, Y. T., Pagan, M., Jimenez, E., Hansen, P. J., Dikmen, S., Schroeder, S. G., Kim, E.-S., et al. Convergent evolution of slick coat in cattle through truncation mutations in the prolactin receptor. *Frontiers in Genetics* 9 (2018), 57.
- [37] Prinzenberg, E.-M., Krause, I., and Erhardt, G. SSCP analysis at the bovine CSN3 locus discriminates six alleles corresponding to known protein variants (A, B, C, E, F, G) and three new DNA polymorphisms (H, I, A1). *Animal Biotechnology* 10, 1-2 (1999), 49–62.
- [38] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing, 2019.
- [39] Rees, M. I., Harvey, K., Pearce, B. R., Chung, S. K., Duguid, I. C., Thomas, P., Beatty, S., Graham, G. E., Armstrong, L., Shiang, R., Abbott, K. J., Zuberi, S. M., Stephenson, J. B., Owen, M. J., Tijssen, M. A., Van Den Maagdenberg, A. M., Smart, T. G., Supplisson, S., and Harvey, R. J. Mutations in the gene encoding GlyT2 (SLC6A5) define a presynaptic component of human startle disease. *Nature Genetics* 38, 7 (2006), 801–806.
- [40] Ribeiro, L. A., Baron, E. E., Martinez, M. L., and Coutinho, L. L. PCR screening and allele frequency estimation of bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein and Gir cattle in Brazil. *Genetics and Molecular Biology* 23, 4 (2000), 831–834.
- [41] Rosero, J. A., Álvarez, L. A., Muñoz, J. E., Durán, C. V., and G Rodas, Á. Allelic frequency of the Kappa-Casein gene in Colombian and creole cattle breeds. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 25, 2 (2012), 173–182.
- [42] Schmutz, S. M., Berryere, T. G., Ciobanu, D. C., Mileham, A. J., Schmidt, B. H., and Fredholm, M. A form of albinism in cattle is caused by a tyrosinase frameshift mutation. *Mammalian Genome* 15, 1 (2004), 62–67.
- [43] Selvaggi, M., Laudadio, V., Dario, C., and Tufarelli, V. Investigating the genetic polymorphism of sheep milk proteins: A useful tool for dairy production. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 94, 15 (2014), 3090–3099.

- [44] Seppälä, E. H., Reuser, A. J., and Lohi, H. A Nonsense Mutation in the Acid α -Glucosidase Gene Causes Pompe Disease in Finnish and Swedish Lapphunds. *PLoS ONE* 8, 2 (2013).
- [45] Shuster, D. E., Bosworth, B. T., and Kehrli, M. E. Sequence of the bovine CD18-encoding cDNA: comparison with the human and murine glycoproteins. *Gene* 114, 2 (1992), 267–271.
- [46] Thomsen, B., Nissen, P. H., Agerholm, J. S., and Bendixen, C. Congenital bovine spinal dysmyelination is caused by a missense mutation in the SPAST gene. *Neurogenetics* 11, 2 (2010), 175–183.
- [47] Tian, R., Pitchford, W. S., Morris, C. A., Cullen, N. G., and Bottema, C. D. Genetic variation in the β , β -carotene-9', 10'-dioxygenase gene and association with fat colour in bovine adipose tissue and milk. *Animal Genetics* 41, 3 (2010), 253–259.
- [48] Utsunomiya, Y. T., Milanesi, M., Utsunomiya, A. T. H., Torrecilha, R. B. P., Kim, E.-S., Costa, M. S., Aguiar, T. S., Schroeder, S., Do Carmo, A. S., Carneiro, R., et al. A *plag1* mutation contributed to stature recovery in modern cattle. *Scientific reports* 7, 1 (2017), 1–15.
- [49] VanRaden, P. M., Olson, K. M., Wiggans, G. R., Cole, J. B., and Tooker, M. E. Genomic inbreeding and relationships among Holsteins, Jerseys, and Brown Swiss. *Journal of Dairy Science* 94, 11 (2011), 5673–5682.
- [50] Yang, A., Larsen, T., and Tume, R. Carotenoid and retinol concentrations in serum, adipose tissue and liver and carotenoid transport in sheep, goats and cattle. *Australian Journal of Agricultural Research* 43, 8 (1992), 1809.
- [51] Yang, F., Li, L., Liu, H., Cai, Y., and Wang, G. Polymorphism in the exon 4 of β -lactoglobulin variant b precursor gene and its association with milk traits and protein structure in chinese holstein. *Molecular biology reports* 39, 4 (2012), 3957–3964.
- [52] Zepeda-Batista, J. L., Parra-Bracamonte, G. M., Núñez-Domínguez, R., Ramírez-Valverde, R., and Ruíz-Flores, A. Screening genetic diseases prevalence in Braunvieh cattle. *Tropical Animal Health and Production* 51, 1 (2018), 25–31.

Conclusiones y recomendaciones finales

Las hembras BON de Colombia poseen índices reproductivos adecuados para las condiciones tropicales. La variabilidad estuvo influenciada por factores como año de nacimiento en IEP, EPP y Npmax, por hato y peso al nacimiento en IEP y DG y por número de partos y año al parto en DG e IEP. En este estudio se observó que la inclusión del GC contemporáneo mejora el ajuste de los modelos. Estos resultados muestran que factores no genéticos (ambientales) influyen de manera importante sobre los parámetros reproductivos de las vacas BON de Colombia, por tanto, el uso de los modelos lineales es una herramienta para programas de evaluación genética futuros y pueden ser la base para que los productores puedan tomar mejores decisiones sobre el manejo de estas características reproductivas en los diferentes hatos. Se observó una potencial reproductivo y de adaptación importante en el ganado BON, sobre todo al compararlo con otras razas criollas de Colombia.

Por otra parte la población BON presenta un buen desempeño reproductivo al compararlo con otras razas criollas y foranes comerciales. Sin embargo, presenta niveles de endogamia importantes (4.41 %), pero inferior a los reportes previos en esta raza y en razas especializadas. Las características reproductivas evaluadas a excepción del NPmax presentan heredabilidades bajas, lo cual significa que el progreso genético para ellas podría ser lento, ya que tienen gran dependencia del ambiente. Respecto a las tendencias genéticas de IEP y NPmax fueron negativas y mostraron variabilidad a través de los años. Por último, la depresión endogámica para IEP causó un aumento de 0.43 días de intervalo entre parto por cada incremento en el coeficiente de endogamia del 1 %. Según los resultados presentados, es importante establecer prácticas que garanticen un buen manejo ambiental en los hatos de ganado BON de Colombia, con el fin de mejorar la eficiencia reproductiva. Para mejorar las estimaciones de estas características se deben hacer más investigaciones donde se aumente el tamaño de la muestra para cada parámetro, en especial para Npmax; sin embargo, se debe considerar que existe una influencia ambiental importante sobre los rasgos reproductivos.

En este estudio, de acuerdo con los resultados de LD y Ne se evidenció que hay suficiente diversidad en la población para desarrollar programas mejoramiento genético. Los

resultados de ROH revelaron autocigosidad reciente, aun así, existe buena diversidad en esta raza. La endogamia en ganado BON venia en aumento constante pero en los últimos años se ha visto una disminución de los niveles de consaguinidad, la alta correlación entre FROH-FPED, sugiere que FPED puede ser un método adecuado para analizar la endogamia, pero es importante considerar que FPED depende de la profundidad del pedigrí y la calidad de la información, por lo que la genómica puede permitir dilucidar mejor la endogamia no solo reciente sino antigua, en especial la de ROH. Además, la endogamia por departamento fue diferente lo que sugiere que podría haber una estructuración de la población, por lo que se recomienda realizar estudios de este aspecto lo cual podría aclarar si la selección reciente ha logrado estructurar la población BON. También, en los autosomas BTA 20 y BTA 14, se encontraron genes relacionados a ontologías biológicas, inmunología, reproducción y tolerancia a la radicación que son características asociadas a la rusticidad que sean han definido en el ganado BON, además, con QTLs que se han relacionado con características similares.

Finalmente, en este estudio, se encontró portadores de BLAD, DUMPS, Citrulinemia, Sindactilia, CMD2, Pompes, WS, EB, HH1, AH1, aunque en muy baja frecuencia, es importante realizar el seguimiento en estos animales para evitar la propagación del alelo indeseado dentro de la población. Además, el control de de estos desórdenes genéticos es determinante para el establecimiento de los programas de cría con el fin de garantizar un buen desempeño de los animales en el futuro

Anexos

Tablas A1: Runs of homozygosity hotspots in genomic regions of Blanco Orejinegro (BON) cattle of Colombia

Chr:Consensus physical position (bp)	Freq	Gen	Function [Annotations]
20:39071965-39194261	0.53	<i>PRLR</i>	Is a receptor for the anterior pituitary hormone prolactin [BP, CP, PM, REPRO]
		<i>AGXT2</i>	Metabolize asymmetric dimethylarginine, a potent inhibitor of nitric-oxide synthase, and this activity [BP, CP, MP]
		<i>RAD18</i>	E3 ubiquitin-protein ligase involved in postreplication repair of UV-damaged DNA [BP, CP, RD, RLS, UV]
14:24900445-24913654	0.52	<i>NSMAF</i>	Important in interacting signal transduction events that induce inflammatory and proliferative responses [CELL]
14:24958417-25079291	0.52	<i>TOX</i>	Important in neural stem cell commitment and corticogenesis as well as in lymphoid cell development
14:24423312-24524205	0.51	<i>FAM110B</i>	May be involved in tumor progression
20:39282257-39326031	0.50	<i>TTC23L</i>	Protein binding associated with erythrocyte count [MP]
20:39538676-39691234	0.50	<i>RAI14</i>	Important for establishment of sperm polarity and normal spermatid adhesion [CELL PART]
20:39714599-39995150	0.50	<i>C1QTNF3</i>	Collagen trimer
		<i>AMACR</i>	Acts only on coenzyme A thioesters, accepts as substrates a wide range of alpha-methylacyl-CoAs [CELL]
20:41331921-41421762	0.45	<i>MTMR12</i>	Regulates phosphatase MTM1 protein stability and possibly (required for skeletal muscle maintenance)
		<i>ZFR</i>	Involved in postimplantation and gastrulation stages of development [CELL]
20:38068337-38453649	0.43	<i>SKP2</i>	Component of SCF E3 ubiquitin-protein ligase complex
		<i>NADK2</i>	Mitochondrial NAD (+) kinase that phosphorylates NAD (+) to yield NADP (+) [CELL]
		<i>IL7R</i>	This protein is key in V(D)J recombination during lymphocyte development (BP, CP, PM, RLD, RM)
20:41652239-41723834	0.42	<i>PDZD2</i>	[CELL]
5:17662226-18714833	0.39	<i>KITLG</i>	Stimulates the proliferation of mast cells, also mediates cell-cell adhesion [BP, CP, MP, RLD, RH, REPRO]
20:42082271-42128653	0.39	<i>DROSHA</i>	Ribonuclease RNA-specific endoribonuclease (microRNA (miRNA) biogenesis) [BP, PM, RLD, RM]
		<i>CDH6</i>	Calcium dependent cell adhesion proteins. [CELL]
14:24391175-24404982	0.38	<i>FAM110B</i>	May be involved in tumor progression
5:19182047-19281986	0.37	<i>DUSP6</i>	Inactivates MAP kinases. Has a specificity for the ERK family [BP, CP, PM, PA]
20:37838938-37868871	0.37	<i>RANBP3L</i>	Nuclear export factor for BMP-specific SMAD1/5/8, regulating mesenchymal stem cell differentiation [BP]
		<i>NADK2</i>	[CELL]
14:24312107-24312107	0.36	<i>FAM110B</i>	May be involved in tumor progression

5:19309709-19335135	0.34	<i>POC1B</i>	Has important role in centriole assembly and/or stability and ciliogenesis [CELL]
18:147716688-14956716	0.29	<i>TCF25</i>	May play a role in cell death control. Acts as a transcriptional repressor [MP]
		<i>MC1R</i>	Receptor for MSH (alpha, beta) and ACTH and could be involved in spermatogenesis [BP, CP, PM, RLS, RD, UV]
		<i>TUBB3</i>	Plays a critical role in proper axon guidance and maintenance [CELL]
		<i>DEF8</i>	Positively regulates lysosome peripheral distribution and ruffled border formation in osteoclast [CELL]
		<i>GAS8</i>	Component of the nexin-dynein regulatory complex (N-DRC), a key regulator of ciliary/flagellar motility [CELL]
2:113321109-113689096	0.28	<i>NCKAP1</i>	Part of the WAVE complex, regulates actin filament reorganization via interaction with the Arp2/3 complex [BP, CP]
		<i>NUP35</i>	Functions as a component of the nuclear pore complex (NPC) [MP]
		<i>DUSP19</i>	Regulation of MAP kinase activity [PA]
18:13998124-14000931	0.27	<i>CDT1</i>	Important for both DNA replication and mitosis [MP]
		<i>PIEZO1</i>	Important in epithelial cell adhesion by maintaining integrin activation through R-Ras recruitment [BP, CP]
		<i>CTU2</i>	Key in 2-thiolation of mcm (5)S(2)U at tRNA (Trna (Lys), tRNA (Glu) and tRNA (Gln) [CELL]
2:115122795-115122795	0.27	<i>RHBDD1</i>	Functional component of endoplasmic reticulum-associated degradation for misfolded membrane proteins [BP, CP, PM, RLS, RD, UV, REPRO]
		<i>IRS1</i>	May mediate the control of various cellular processes by insulin [BP, CP, PM]
2:115264249-115475433	0.27	<i>COL4A3</i>	Type IV collagen is the major structural component of glomerular basement membranes (GBM) [BP, CP, PM]
2:115578336-115593358	0.27	<i>MFF</i>	Plays a role in mitochondrial and peroxisomal fission [BP, CP]
		<i>TM4SF20</i>	Negative regulation of proteolysis
		<i>AGFG1</i>	Needed for vesicle docking or fusion during acrosome biogenesis [REPRO]
18:13276830-13286155	0.26	<i>SLC7A5</i>	Functions as an amino acid exchanger. (transport of hormones T3 and T4 across the cell membrane) [CELL]
20:37520460-37553988	0.26	<i>SLC1A3</i>	Transports L-glutamate and L- and D-aspartate [BP, CP, RLS]

Annotations: Positive regulation of biological process (BP), positive regulation of cellular process (CP), regulation of metabolic process (MP), response to light stimulus (RLS), response to radiation (RD), response to UV (UV), regulation of leukocyte differentiation (RLD), regulation of hemopoiesis (RH), developmental process involved in reproduction (REPRO), protein tyrosine/serine/threonine phosphatase activity (PA), Cell and Cell part (CELL).

Tablas A2: . Runs of homozygosity (ROH) regions of Blanco Orejinegro (BON) cattle and annotations of quantitative trait loci (QTL) previously reported for several breeds

ROH region	Type Association	Characteristics	QTL ID	CHR-Region (pb)	Author
20:390719654-39194261	Association	Milk yield (MY)	9748, 97486, 97476, 97476, 97509, 97472, 97491, 97475, 97471, 97469	20:39077469-39191928	[32]
20:39282257-39326031		MY	97484 97490 97488	20:39283800-39283840 20:39317099-39317139 20:39287382-39287422	[32]
20:39538676-39691234		MY	174782 163902	20:39647875-39647915 20:39652614-39652654	[33]; [71]
20:39714599-39995150		MY	174783 163904	20:39910950-39910990 20:39722063-39722103	[33]; [71]
20:41331921-41421762		MY	174787	20:41348539-41348579	[33]
20:390719654-39194261	QTL	MY	2681	20:35301025-39079127	[4]
20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150		MY	177676, 177721, 177754 177788, 177888, 177928,177957	20:39469722-40261584 20:39537989-40341630	[54]
20:38068337-38453649 20: 37838938-37868871		MY	178191, 178255	20:37529317-38726137	[54]
20:390719654-39194261	Association	Inseminations per conception (CONCEPT)	157288	20:39077979-39078019	[39]
20:390719654-39194261		Calving to conception interval (DAYOPEN)	157291	20:39077979-39078019	[39]
20:390719654-39194261		305-day milk yield (MY305)	166803	20:39077979-39078019	[58]
20:390719654-39194261		Clinical mastitis (CM)	25263	20:39136704-39188967	[63]
20:39538676-39691234	QTL	CM	57310	20:39473971-39663597	[76]
20:38068337-38453649		CM	161600	20:38193712-38686262	[13]
20:390719654-39194261	Association	Somatic cell score (CSC)	175800 - 175801	20:39156896-39181429	[33]
20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150 20:38068337-38453649 20:37838938-37868871	QTL	Percentage abnormal sperm (ABSP)	9925	20:18321256-40941953	[21]
20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150 20:38068337-38453649 20:37838938-37868871		Calf size (CALFSZ)	4669	35301025-40117873	[72]

20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150		Trans-12-C18:1 fatty acid content (FA-C18:1n6)	20508, 20522	20:39017985-39950657	[62]
20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:39538676-39691234 20:38068337-38453649 20: 37838938-37868871		Milk fat percentage (FP)	10447	20:34029833-39550030	[9]
20: 39714599-39995150	Association	FP	173947	20:39910950-39910990	[33]
20:41331921-41421762		FP	173951	20:41348539-41348579	[33]
20:38068337-38453649		FP	173940 173939 173941	20:38362201-38362241 20:38340952-38340992 20:38452464-38452504	[33]
20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150 20:38068337-38453649 20: 37838938-37868871	QTL	Longissimus muscle area (LMA)	11110	20:29876187-40117873	[45]
20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150 20:41331921-41421762 20:38068337-38453649 20:41652239-41716229 20: 42082271-42128653 20: 37838938-37868871		Marbling score (MARBL)	11111	20:29876187-45415528	[45]
20:39538676-39691234	Association	MARBL	152094	20:39687361-39687401	[44]
20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150 20:38068337-38453649 20: 37838938-37868871	QTL	Milk protein yield (PY)	10103 2722	20:9570-45415528 20:22679451-40117873	[41]; [55]
20:390719654-39194261		PY	5629	20:39006680-39187797	[73]
20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150 20:41331921-41421762 20:38068337-38453649 20:41652239-41716229 20: 42082271-42128653 20: 37838938-37868871		Shear force (SF)	20810	20:15870897-55621823	[46]
20:390719654-39194261 20:39282257-39326031 20:38068337-38453649 20: 37838938-37868871		Udder attachment (UA)	1623	20:35309175-39079127	[5]

20:390719654-39194261 20:39538676-39691234 20: 39714599-39995150 20:41331921-41421762 20:41652239-41716229 20: 42082271-42128653		Body weight (weaning) WWT	106660	20:38818488-42954273	[47]
20:39282257-39326031	Association	Somatic cell score (Milk yield -SCS)	175802	20:39287637-39287677	[33]
20:39538676-39691234		SCS	175804 175805 175803	20:39652614-39652654 20:39687361-39687401 20:39586559-39586599	[33]
20: 39714599-39995150		SCS	175806 175807	20:39748030-39748070 20:39887743-39887783	[33]
20:41331921-41421762		SCS	175817	20:41419223-41419263	[33]
20:38068337-38453649		SCS	175794 175796 175797 175795	20:38195687-38195727 20:38340952-38340992 20:38452464-38452504 20:38225095-38225135	[33]
20:38068337-38453649 20: 37838938-37868871	QTL	SCS	178370, 177904	20:37443444-38885278	[54]
20: 39714599-39995150	Association	Average daily gain (ADG)	154019 154020	20:39792286-39792326 20:39827696-39827736	[1]
20: 39714599-39995150		Dry matter intake (DMI)	154021, 175804	20:39827696-39827736	[1]
20: 39714599-39995150		Metabolic body weight (MBW)	154022	20:39827696-39827736	[1]
20: 39714599-39995150		Milking speed (MSPD)	158259	20:39720051-39720091	[43]
20: 39714599-39995150		Milk protein percentage (PP)	175317 25181 161791	20:39910950-39910990 20:39735742-39735782 20:39961758-39961798	[33]; [60]; [52]
20:41331921-41421762		PP	175320 167563	20:41348539-41348579 20:40755960-41537439	[33]; [75]
20:38068337-38453649		PP	175308 175307 175309 161884 161885 161886 161887	20:38362201-38362241 20:38340952-38340992 20:38452464-38452504 20:38362201-38362241 20:38390247-38390287 20:38418586-38418626 20:38452464-38452504	[33]; [52]
20: 39714599-39995150		Stature (STA)	166456, 166457	20:39877395-39877435	[43]
20:41331921-41421762		Milk fat yield (FY)	167606, 167604	20:40755960-41537439	[43]
20:41331921-41421762		Milk fat content (MFATC)	167607, 167605	20:40755960-41537439	[43]
20:41331921-41421762	QTL	Abomasum displacement (AD)	167534 67536	20:40623091-41419243 20:40755960-41537439	[28]; [68]
20:41331921-41421762 20:41652239-41716229 20: 42082271-42128653		Calving ease (CALEASE)	11113	20:40117873-45415528	[45]

20:38068337-38453649	Association	Bovine respiratory disease susceptibility (BRDS)	160300	20:38205721-38205721	[51]
20:38068337-38453649		Coat texture (CTEX)	32207	20:38378080-38378120	[29]
20:38068337-38453649		Milk caproic acid content (MFA-C6:0)	155325	20:38378183-38378223	[30]
20:38068337-38453649		Subcutaneous fat (SUBFAT)	154065	20:38172542-38172582	[1]
20:38068337-38453649 20: 37838938-37868871	QTL	Tenderness score (TEND)	1340 1341	20:25911566-38282215 20:24230931-38282215	[15]
20: 42082271-42128653		Efficiency of gain (EFFGAIN)	35238	20:42002534-42999156	[32]
20: 42082271-42128653		Maintenance efficiency (MAINEF)	35980	20:42002534-42999156	[20]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291		Abomasum displacement (AD)	167513 167515 167516 167517	14:24350585-25215941 14:24396306-25266063 14:24484165-25354206 14:24512384-25432157	[28]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205		AD	167518 167519 167520 167521	14:24539443-25472332 14:24580144-25515794 14:24767026-25548295 14:24790463-25588989	[28]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107		Average daily gain (ADG)	2631, 2635	14:19715680-25062335	[36]
14:24958417-25079291		ADG	2632	14:25062335-29292285	[36]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107		Body weight (birth) (BW)	2628 56481 5375	14:19715680-25062335 14:24008839-24998326 14:3680853-43083657	[36]; [61]; [42]
14: 24423312-24524205		BW	164277,164413	14:24512364-24512404	[61]
14:24958417-25079291	Association	BW	164279 164110, 164631	14:25002032-25002072 14:25030563-25030603	[2]
14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107		BW	24545, 24544	14:24057354-24787245	[61]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042	QTL	Calving ease (maternal) (CALEASE)	106501	14:21662972-26700286	[47]

14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107	Association	CALEASE	24578	14:24057354-24787245	[61]
14:24958417-25079291		Carcass weight (CWT)	62105	14:25042950-25047519	[22]
14: 24423312-24524205		CWT	157040	14:24512364-24512404	[40]
14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107		CWT	24633, 24632	14:24057354-24787245	[61]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107	QTL	CWT	10966	14:21927966-29292285	[45]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Daughter pregnancy rate (DPR)	1695	14:19715680-31877337	[64]
14:24900445-24913654 14: 24391175-24404982		Fat thickness at the 12th rib (FATTH)	10965	14:21927966-29292285	[45]
14:24958417-25079291	Association	Fat thickness at the 12th rib (FATTH)	57475, 57486, 57474 57484, 57476, 57487	14:25042950-25047519	[3]
14:24900445-24913654 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042	QTL	Teat placement front (FTPL)	1591	14:24139618-31877337	[64]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Gestation length (GLENGTH)	5385	14:7423519-27796844	[42]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205		Ketosis (KETO)	172018 172019 172020 172021 172022	14:24350585-25266063 14:24375843-25354206 14:24484165-25432157 14:24512384-25472332 14:24580144-25515794	[28]
14:24958417-25079291		KETO	172023	14:24914567-25677500	[28]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Marbling score (MARBL)	1334	14:6604132-44349982	[15]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Milk yield (MY)	1698	14:19715680-31877337	[64]
14:24958417-25079291	Association	MY	60839, 60841 60845, 61965 61969, 61971	14:25042950-25047519	[14]

14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042	QTL	Milk protein percentage (PP)	3413 1697	14:1546620-31896975 14:19715680-31877337	[9]; [64]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107		Age at puberty (PUBAGE)	6099	14:24280193-25048392	[19]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Milk protein yield (PY)	10099, 10100, 10101	14:1546620-49707773	[41]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Residual feed intake (RFI)	56461	14:4301937-43899216	[61]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Stature (STA)	4613	14:12975819-37362003	[69]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Tick resistance (TICKR)	9917	14:2935956-46621831	[23]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Twinning (TWIN)	1720	14:19715680-41376811	[17]
14:24900445-24913654 14:24958417-25079291 14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042		Udder cleft (UC)	1593	14:24139618-31877337	[5]
14:24958417-25079291	Association	Bovine respiratory disease susceptibility (BRDS)	57558	14:25042950-25047519	[34]

14:24958417-25079291		Milk fat percentage (FP)	60838, 60840, 60842 60843, 60844, 60846, 60847, 61964, 61966, 61967, 61968, 61970 61972, 61973, 61974, 61975, 61976, 61977, 61978, 61979	14:25042950-25047519	[14]
14:24958417-25079291		Insulin-like growth factor 1 level (IGF1)	57470, 57468, 57467, 57477, 57469, 57478	14:25042950-25047519	[3]

14:24958417-25079291		Milk riboflavin content (RIBO)	64277, 64278, 64280, 64279, 64281, 64283, 64282, 64284, 64286, 64285, 64287, 64288, 64291, 64290, 64292, 64289, 64294, 64293, 64295, 64296, 64297, 64298, 64299, 64300, 64301, 64303, 64302, 64304, 64305, 63932, 64307, 63933, 63934, 63935, 63936, 63937, 64308, 64309, 64310, 64312, 64311, 64313, 64315, 64314, 64316, 64317, 64318, 64320, 64319, 64321, 64322, 64323, 63938, 64324, 64325, 64326, 64327, 64328, 64329, 64330, 64331, 64332, 64333, 64334, 64335, 64336, 64339, 64337, 64338, 64340, 64341, 64342, 64343, 64344, 64347, 64345, 64348, 64346, 64349, 64350, 63939, 64351, 63940, 64352, 63941, 64353, 63942, 63943, 63944, 64354, 64355, 64356, 64358, 64357, 64359, 64360, 64362, 64363, 64361, 64365, 64364, 64366, 64367, 64368, 64369, 64370, 64372, 64371, 64373, 64374, 64376, 64375, 64377, 64379, 64378, 64380, 64384, 64386, 64382, 64383, 64385, 64381, 64387, 64388, 64389, 64390, 64391, 63946, 63947, 63945, 63948	14:25042950-25047519	[57]
14:24958417-25079291		Subcutaneous rump fat thickness (SCFR)	57473, 57481, 57472, 57480, 57471, 57479, 57482, 57483	14:25042950-25047519	[3]
14:24958417-25079291		Somatic cell score (SCS)	64601, 64599, 64600, 64605, 64579, 64604, 64606, 64602, 64598, 64603, 64607	14:25042950-25047519	[74]

14:24958417-25079291	QTL	Abomasum displacement (AD)	167522 167523 167524 167525	14:24914567-25677500 14:24937842-25698119 14:25002052-25725851 14:25030583-25744989	[28]
14:24958417-25079291		Longissimus muscle area (LMA)	10968	14:25062335-31877337	[45]
14:24958417-25079291		Body weight (yearling) W365	10967	14:25062335-29292285	[45]
14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107	Association	Body weight (yearling) W365	24800, 24799	14:24057354-24787245	[61]
14: 24423312-24524205		Milk fat yield (FY)	176466	14:24484145-24484185	[33]
14: 24423312-24524205		Milking speed (MSPD)	158029	14:24512364-24512404	[43]
14: 24423312-24524205 14: 24391175-24404982 14: 24335922-24344042 14: 24312107-24312107		Body weight (weaning) (WWT)	24732, 24755, 24731	14:24057354-24787245	[42]
5: 17662226-18714833	Association	Inseminations per conception (CONCEPT)	181458	5:17857443-17857483	[35]
5: 17662226-18714833		Conception rate (CONCRATE)	181203	5:17857443-17857483	[35]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294	QTL	Bilateral convergent strabismus with exophthalmos (BCSE)	10050	5:9529898-25598534	[48]
5: 17662226-18714833		Bovine tuberculosis susceptibility (BTBS)	178946	5:18519042-18589845	[25]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Body weight- birth (BW)	37668	5:14369249-36339251	[59]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Dairy form (DYF)	1559	5:15032793-28229734	[5]

5: 17662226-18714833 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 16751151-16928294		Fat thickness at the 12th rib (FATTH)	10725	5:13686385-18418132	[45]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Fat thickness at the 12th rib (FATTH)	1362	5:19062668-36339251	[16]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986	Association	Fat thickness at the 12th rib (FATTH)	20546 20550 20551 20554	5:18794396-60714990 5:18794396-60719951 5:18794396-60720598 5:18794396-60726353	[7]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Milk fat percentage (FP)	20624	5:18794396-71027399	[50]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294	QTL	Milk fat percentage (FP)	10437	5:3812572-57671685	[9]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Milk fat yield (FY)	2552	5:9511742-19689049	[56]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986	Association	Milk fat yield (FY)	20625 20618	5:18794396-71027273 5:18794396-71053139	[50]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986	QTL	Longissimus muscle area (LMA)	10729 4902	5:13686385-28229734 5:18625958-34017736	[45] [15]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Milk alpha-lactalbumin percentage (MALACTP)	21534	5:12162512-70739624	[65]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986		Marbling score (MARBL)	10728	5:13686385-28229734	[45]

5: 17662226-18714833 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 16751151-16928294		Meat percentage (MEATP)	7067	5:13686385-18834752	[26]
5: 17662226-18714833 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 16751151-16928294		Height (mature) (MHT)	10727	5:13686385-18418132	[45]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 18795320-19048571		Milk yield (MY)	9993	5:16810362-73908617	[6]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986		Milk yield (MY)	9996 10435	5:9257559-65732095 5:5265049-57240053	[9]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Milk protein percentage (PP)	10438	5:18056864-60503703	[9]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Milk protein percentage (PP)	10279 3607	5:15032793-30692499 5:13686385-24236837	[66]; [8]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 16751151-16928294		Milk protein yield (PY)	10436	5:6626746-58397924	[9]
5: 17662226-18714833		Residual feed intake (RFI)	4413	5:17602965-17784525	[53]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Somatic cell score (SCS)	4975	5:15032793-19689049	[41]
5: 17662226-18714833		Shear force (SF)	171189, 171190	5:18367350-18398111	[11]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986		Structural soundness legs penis (SOUND)	3575	5:18699549-30384533	[12]

5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Tick resistance (TICKR)	9915	5:8992231-66095214	[23]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Teat length (TLGTH)	1565	5:15032793-28229734	[5]
5: 17662226-18714833 5: 19309709-19335135 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 19182047-19281986 5: 16751151-16928294		Udder height (UHT)	10278	5:15032793-30692499	[66]
5: 17662226-18714833 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 18795320-19048571 5: 16751151-16928294		Retail product yield (YIELD)	7066	5:13686385-18834752	[26]
5: 17662226-18714833 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026 5: 16751151-16928294		Height (yearling) Y RLHT	10726	5:13686385-18418132	[45]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986	Association	Body condition score (BCS)	20626	5:18794396-71027273	[50]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Chest width (CHWDT)	20627 20617	5:18794396-71001856 5:18794396-71053145	[50]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Conformation score (CONF)	20621	5:18794396-71053139	[50]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Carcass weight (CWT)	20556 20623	5:18794396-60726353 5:18794396-71027399	[7];[50]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Intramuscular fat (EEF)	20544 20552	5:18794396-29845426 5:18794396-60720598	[7]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Kidney fat weight (KIDFWT)	20549 20555	5:18794396-60716438 5:18794396-60726353	[7]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Longissimus muscle area (LMA)	20545 20557	5:18794396-26167426 5:18794396-60726353	[7]

5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Length of productive life (PL)	20628	5:18794396-71001856	[50]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Milk protein yield (PY)	20619	5:18794396-71053139	[50]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Rump angle (RANG)	20622	5:18794396-71053139	[50]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Somatic cell score (SCS)	20620	5:18794396-71053139	[50]
5: 18795320-19048571 5: 19309709-19335135 5: 19182047-19281986		Body weight (slaughter) (SWT)	20553	5:18794396-60726353	[7]
5: 16751151-16928294		Conception rate (CONCRATE)	57156	5:16909683-16910156	[18]
5: 16751151-16928294		Daughter pregnancy rate (DPR)	57112	5:16909683-16910156	[18]
5: 16751151-16928294		Fertilization rate (FERTR)	57080	5:16909683-16910156	[18]
5: 16751151-16928294		Length of productive life (PL)	57191	5:16909683-16910156	[18]
5: 16751151-16928294		Milk protein yield (PY)	57268	5:16909683-16910156	[18]
5: 16751151-16928294		Net merit (NM)	57218 57224	5:16909683-16910156	[18]
5: 16751151-16928294		Somatic cell score (SCS)	57294	5:16909683-16910156	[18]
5: 16751151-16928294 5: 16400952-16508110 5: 16570199-16611026	QTL	Heifer pregnancy (HPG)	108449	5:16060262-17119004	[31]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931	QTL	Birth index (BIRTHIND)	30537	18:13346768-57589121	[27]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		Calving ease (CALEASE)	30541	18:13839646-15199711	[27]
18:14716688-14956716		Calf size (CALFSZ)	30546	18:14038121-15225943	[27]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		ConA-induced cell proliferation CONA	66194	18:10647111-20016864	[38]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		Carcass weight CWT	1336	18:7176419-25971941	[15]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		Dystocia DYST	2707	18:2437515-33011652	[37]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		Palmitic acid content FA-C16:0	12207	18:1891819-61995322	[49]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		Fat thickness at the 12th rib FATTH	11058	18:1891819-16853539	[45]

18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		Longissimus muscle area (LMA)	11060	18:1415409-16853539	[45]
18:14716688-14956716		Residual feed intake (RFI)	35232	18:14008775-14999189	[20]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		Stillbirth (SB)	11362	18:2437515-33011652	[67]
18:14716688-14956716 18: 13998124-14000931		Somatic cell score(SCS)	3554 18469	18:4992421-18045667 18:11438802-46178647	[67]; [10]
18:14716688-14956716		Shear force (SF)	171220 171221 171222 171223 171224	18:14795687-14937722	[11]
2: 114090327-114186713 2: 113321109-113689096	Association	Conception rate CONCRATE	176935 1769 36 176937 176938 176939	2:61856250-123403444 2:61856250-123641271 2:61856250-126903702 2:61856250-129154820 2:61856250-135499802	[35]
2: 114090327-114186713 2: 113321109-113689096	QTL	Milk lauric acid content MFA-C12:0	172069	2:105787107-135126602	[24]
2: 114090327-114186713 2: 113321109-113689096		Milk pentadecylic acid content - MFA-C15:0	172070	2:105787107-135126602	[24]
2: 114090327-114186713 2: 113321109-113689096		Milk palmitic acid content - MFA-C16:0	172071	2:105787107-135126602	[24]
2: 114090327-114186713 2: 113321109-113689096		Milk oleic acid content - MFA-C18:1	172072	2:105787107-135126602	[24]
2: 113321109-113689096		Milking speed (MSPD)	157361 157362 157363	2:113525867-113525907 2:113559886-113559926 2:113682125-113682165	[43]
2: 113321109-113689096		Somatic cell score (SCS)	35987	2:113566430-113566470	[70]

Referencias

- [1] Abo-Ismael, M. K., Lansink, N., Akanno, E., Karisa, B. K., Crowley, J. J., Moore, S. S., Bork, E., Stothard, P., Basarab, J. A., and Plastow, G. S. Development and validation of a small SNP panel for feed efficiency in beef cattle. *Journal of Animal Science* 96, 2 (2018), 375–397.
- [2] Akanno, E. C., Chen, L., Abo-Ismael, M. K., Crowley, J. J., Wang, Z., Li, C., Basarab, J. A., MacNeil, M. D., and Plastow, G. S. Genome-wide association scan for heterotic quantitative trait loci in multi-breed and crossbred beef cattle 06 Biological Sciences 0604 Genetics. *Genetics Selection Evolution* 50, 1 (2018), 1–13.
- [3] Ali, A. A., Khatkar, M. S., Kadarmideen, H. N., and Thomson, P. C. Additive and epistatic genome-wide association for growth and ultrasound scan measures of carcass-related traits in Brahman cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 132, 2 (2015), 187–197.
- [4] Ashwell, M. S., Heyen, D. W., Sonstegard, T. S., Van Tassell, C. P., Da, Y., VanRaden, P. M., Ron, M., Weller, J. I., and Lewin, H. A. Detection of quantitative trait loci affecting milk production, health, and reproductive traits in Holstein cattle. *Journal of Dairy Science* 87, 2 (2004), 468–475.
- [5] Ashwell, M. S., Heyen, D. W., Weller, J. I., Ron, M., Sonstegard, T. S., Van Tassell, C. P., and Lewin, H. A. Detection of quantitative trait loci influencing conformation traits and calving ease in Holstein-Friesian cattle. *Journal of Dairy Science* 88, 11 (2005), 4111–4119.
- [6] Awad, A., Russ, I., Emmerling, R., Förster, M., and Medugorac, I. Confirmation and refinement of a QTL on BTA5 affecting milk production traits in the Fleckvieh dual purpose cattle breed. *Animal Genetics* 41, 1 (2010), 1–11.
- [7] Baeza, M. C., Corva, P. M., Soria, L. A., Rincon, G., Medrano, J. F., Pavan, E., Villarreal, E. L., Schor, A., Melucci, L., Mezzadra, C., and Miquel, M. C. Genetic markers of body composition and carcass quality in grazing Brangus steers. *Genetics and Molecular Research* 10, 4 (2011), 3146–3156.

- [8] Bennewitz, J., Reinsch, N., Grohs, C., Levéziel, H., Malafosse, A., Thomsen, H., Xu, N., Looft, C., Kühn, C., and Brockmann, G. A. Combined analysis of data from two granddaughter designs: A simple strategy for QTL confirmation and increasing experimental power in dairy cattle. *Genetics Selection Evolution* 35, 3 (2003), 319.
- [9] Bennewitz, J., Reinsch, N., Guiard, V., Fritz, S., Thomsen, H., Looft, C., Kühn, C., Schwerin, M., Weimann, C., Erhardt, G., Reinhardt, F., Reents, R., Boichard, D., and Kalm, E. Multiple quantitative trait loci mapping with cofactors and application of alternative variants of the false discovery rate in an enlarged granddaughter design. *Genetics* 168, 2 (2004), 1019–1027.
- [10] Brand, B., Baes, C., Mayer, M., Reinsch, N., and Kühn, C. Identification of a two-marker-haplotype on *Bos taurus* autosome 18 associated with somatic cell score in German Holstein cattle. *BMC Genetics* 10 (2009), 50.
- [11] Braz, C. U., Taylor, J. F., Bresolin, T., Espigolan, R., Feitosa, F. L., Carneiro, R., Baldi, F., De Albuquerque, L. G., and De Oliveira, H. N. Sliding window haplotype approaches overcome single SNP analysis limitations in identifying genes for meat tenderness in Nelore cattle. *BMC Genetics* 20, 1 (2019), 1–12.
- [12] Buitenhuis, A. J., Lund, M. S., Thomasen, J. R., Thomsen, B., Nielsen, V. H., Bendixen, C., and Guldborgsen, B. Detection of quantitative trait loci affecting lameness and leg conformation traits in Danish Holstein cattle. *Journal of Dairy Science* 90, 1 (2007), 472–481.
- [13] Cai, Z., Guldborgsen, B., Lund, M. S., and Sahana, G. Prioritizing candidate genes post-GWAS using multiple sources of data for mastitis resistance in dairy cattle. *BMC Genomics* 19, 1 (2018), 1–11.
- [14] Capomaccio, S., Milanese, M., Bombà, L., Cappelli, K., Nicolazzi, E. L., Williams, J. L., Ajmone-Marsan, P., and Stefanon, B. Searching new signals for production traits through gene-based association analysis in three Italian cattle breeds. *Animal Genetics* 46, 4 (2015), 361–370.
- [15] Casas, E., Shackelford, S. D., Keele, J. W., Koohmaraie, M., Smith, T. P., and Stone, R. T. Detection of quantitative trait loci for growth and carcass composition in cattle. *Journal of Animal Science* 81, 12 (2003), 2976–2983.

- [16] Casas, E., Shackelford, S. D., Keele, J. W., Stone, R. T., Kappes, S. M., and Koohmaraie, M. Quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternate forms of myostatin. *Journal of Animal Science* 78, 3 (2000), 560–569.
- [17] Cobanoglu, O., Berger, P. J., and Kirkpatrick, B. W. Genome screen for twinning rate QTL in four North American Holstein families. *Animal Genetics* 36, 4 (2005), 303–308.
- [18] Cochran, S. D., Cole, J. B., Null, D. J., and Hansen, P. J. Discovery of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with fertility and production traits in Holstein cattle. *BMC Genetics* 14, 1 (2013), 1.
- [19] Daetwyler, H. D., Schenkel, F. S., Sargolzaei, M., and Robinson, J. A. A genome scan to detect quantitative trait loci for economically important traits in holstein cattle using two methods and a dense single nucleotide polymorphism map. *Journal of Dairy Science* 91, 8 (2008), 3225–3236.
- [20] de Oliveira, P. S., Cesar, A. S., do Nascimento, M. L., Chaves, A. S., Tizioto, P. C., Tullio, R. R., Lanna, D. P., Rosa, A. N., Sonstegard, T. S., Mourao, G. B., Reecy, J. M., Garrick, D. J., Mudadu, M. A., Coutinho, L. L., and Regitano, L. C. Identification of genomic regions associated with feed efficiency in Nelore cattle. *BMC genetics* 15 (2014), 100.
- [21] Druet, T., Fritz, S., Sellem, E., Basso, B., Gérard, O., Salas-Cortes, L., Humblot, P., Druart, X., and Eggen, A. Estimation of genetic parameters and genome scan for 15 semen characteristics traits of Holstein bulls. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 126, 4 (2009), 269–277.
- [22] Espigolan, R., Baldi, F., Boligon, A. A., Souza, F. R., Fernandes Júnior, G. A., Gordo, D. G., Venturini, G. C., de Camargo, G. M., Feitosa, F. L., Garcia, D. A., Tonhati, H., Chardulo, L. A., Oliveira, H. N., and Albuquerque, L. G. Associations between single nucleotide polymorphisms and carcass traits in Nellore cattle using high-density panels. *Genetics and Molecular Research* 14, 3 (2015), 11133–11144.
- [23] Gasparin, G., Miyata, M., Coutinho, L. L., Martinez, M. L., Teodoro, R. L., Furlong, J., Machado, M. A., Silva, M. V., Sonstegard, T. S., and Regitano, L. C. Mapping of quantitative trait loci controlling tick [Rhipicephalus (Boophilus)

- microplus] resistance on bovine chromosomes 5, 7 and 14. *Animal Genetics* 38, 5 (2007), 453–459.
- [24] Gebreyesus, G., Buitenhuis, A. J., Poulsen, N. A., Visker, M. H., Zhang, Q., Van Valenberg, H. J., Sun, D., and Bovenhuis, H. Multi-population GWAS and enrichment analyses reveal novel genomic regions and promising candidate genes underlying bovine milk fatty acid composition. *BMC Genomics* 20, 1 (2019), 1–16.
- [25] González-Ruiz, S., Strillacci, M. G., Durán-Aguilar, M., Cantó-Alarcón, G. J., Herrera-Rodríguez, S. E., Bagnato, A., Guzmán, L. F., Milián-Suazo, F., and Román-Ponce, S. I. Genome-wide association study in mexican holstein cattle reveals novel quantitative trait loci regions and confirms mapped loci for resistance to bovine tuberculosis. *Animals* 9, 9 (2019), 1–15.
- [26] Gutiérrez-Gil, B., Williams, J. L., Homer, D., Burton, D., Haley, C. S., and Wiener, P. Search for quantitative trait loci affecting growth and carcass traits in a cross population of beef and dairy cattle. *Journal of Animal Science* 87, 1 (2009), 24–36.
- [27] Höglund, J. K., Guldbbrandtsen, B., Lund, M. S., and Sahana, G. Analyzes of genome-wide association follow-up study for calving traits in dairy cattle. *BMC Genetics* 13 (2012).
- [28] Huang, H., Cao, J., Guo, G., Li, X., Wang, Y., Yu, Y., Zhang, S., Zhang, Q., and Zhang, Y. Genome-wide association study identifies QTLs for displacement of abomasum in Chinese Holstein cattle. *Journal of Animal Science* 97, 3 (2019), 1133–1142.
- [29] Huson, H. J., Kim, E. S., Godfrey, R. W., Olson, T. A., McClure, M. C., Chase, C. C., Rizzi, R., O’Brien, A. M., Van Tassell, C. P., Garcia, J. F., and Sonstegard, T. S. Genome-wide association study and ancestral origins of the slick-hair coat in tropically adapted cattle. *Frontiers in Genetics* 5, APR (2014), 1–12.
- [30] Ibeagha-Awemu, E. M., Peters, S. O., Akwanji, K. A., Imumorin, I. G., and Zhao, X. High density genome wide genotyping-by-sequencing and association identifies common and low frequency SNPs, and novel candidate genes influencing cow milk traits. *Scientific Reports* 6, July (2016), 1–18.
- [31] Irano, N., De Camargo, G. M. F., Costa, R. B., Terakado, A. P. N., Magalhães, A. F. B., Silva, R. M. D. O., Dias, M. M., Bignardi, A. B., Baldi, F., Carvalheiro, R.,

- De Oliveira, H. N., and De Albuquerque, L. G. Genome-wide association study for indicator traits of sexual precocity in Nellore cattle. *PLoS ONE* 11, 8 (2016), 1–14.
- [32] Iso-Touru, T., Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Lund, M. S., and Vilkki, J. Genome-wide association analysis of milk yield traits in Nordic Red Cattle using imputed whole genome sequence variants. *BMC Genetics* 17, 1 (2016), 1–12.
- [33] Jiang, J., Ma, L., Prakapenka, D., VanRaden, P. M., Cole, J. B., and Da, Y. A large-scale genome-wide association study in U.S. Holstein cattle. *Frontiers in Genetics* 10, MAY (2019).
- [34] Keele, J. W., Kuehn, L. A., McDanel, T. G., Tait, R. G., Jones, S. A., Smith, T. P., Shackelford, S. D., King, D. A., Wheeler, T. L., Lindholm-Perry, A. K., and McNeel, A. K. Genomewide association study of lung lesions in cattle using sample pooling. *Journal of Animal Science* 93, 3 (2015), 956–964.
- [35] Kiser, J. N., Clancey, E., Moraes, J. G., Dalton, J., Burns, G. W., Spencer, T. E., and Neiberghs, H. L. Identification of loci associated with conception rate in primiparous Holstein cows. *BMC genomics* 20, 1 (2019), 840.
- [36] Kneeland, J., Li, C., Basarabt, J., Snelling, W. M., Benkel, B., Murdoch, B., Hansen, C., and Moore, S. S. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for growth traits on bovine chromosomes 2, 6, 14, 19, 21, and 23 within one commercial line of *Bos taurus*. *Journal of Animal Science* 82, 12 (2004), 3405–3414.
- [37] Kühn, C., Bennewitz, J., Reinsch, N., Xu, N., Thomsen, H., Looft, C., Brockmann, G. A., Schwerin, M., Weimann, C., Hiendleder, S., Erhardt, G., Medjugorac, I., Förster, M., Brenig, B., Reinhardt, F., Reents, R., Russ, I., Averdunk, G., Blümel, J., and Kalm, E. Quantitative trait loci mapping of functional traits in the german Holstein cattle population. *Journal of Dairy Science* 86, 1 (2003), 360–368.
- [38] Leach, R. J., Craigmile, S. C., Knott, S. A., Williams, J. L., and Glass, E. J. Quantitative trait loci for variation in immune response to a Foot-and-Mouth Disease virus peptide. *BMC Genetics* 11 (2010), 1–14.
- [39] Leyva-Corona, J. C., Reyna-Granados, J. R., Zamorano-Algandar, R., Sanchez-Castro, M. A., Thomas, M. G., Enns, R. M., Speidel, S. E., Medrano, J. F., Rincon, G., and Luna-Nevarez, P. Polymorphisms within the prolactin and

- growth hormone/insulin-like growth factor-1 functional pathways associated with fertility traits in Holstein cows raised in a hot-humid climate. *Tropical Animal Health and Production* 50, 8 (2018), 1913–1920.
- [40] Li, Y., Gao, Y., Kim, Y. S., Iqbal, A., and Kim, J. J. A whole genome association study to detect additive and dominant single nucleotide polymorphisms for growth and carcass traits in Korean native cattle, Hanwoo. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 30, 1 (2017), 8–19.
- [41] Lund, M. S., Guldbrandtsen, B., Buitenhuis, A. J., Thomsen, B., and Bendixen, C. Detection of quantitative trait loci in Danish Holstein cattle affecting clinical mastitis, somatic cell score, udder conformation traits, and assessment of associated effects on milk yield. *Journal of Dairy Science* 91, 10 (2008), 4028–4036.
- [42] Maltecca, C., Weigel, K. A., Khatib, H., Cowan, M., and Bagnato, A. Whole-genome scan for quantitative trait loci associated with birth weight, gestation length and passive immune transfer in a Holstein x Jersey crossbred population. *Animal Genetics* 40, 1 (2009), 27–34.
- [43] Marete, A., Sahana, G., Fritz, S., Lefebvre, R., Barbat, A., Lund, M. S., Guldbrandtsen, B., and Boichard, D. Genome-wide association study for milking speed in French Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 101, 7 (2018), 6205–6219.
- [44] Mateescu, R. G., Garrick, D. J., and Reecy, J. M. Network analysis reveals putative genes affecting meat quality in Angus cattle. *Frontiers in Genetics* 8, NOV (2017).
- [45] McClure, M. C., Morsci, N. S., Schnabel, R. D., Kim, J. W., Yao, P., Rolf, M. M., McKay, S. D., Gregg, S. J., Chapple, R. H., Northcutt, S. L., and Taylor, J. F. A genome scan for quantitative trait loci influencing carcass, post-natal growth and reproductive traits in commercial Angus cattle. *Animal Genetics* 41, 6 (2010), 597–607.
- [46] McClure, M. C., Ramey, H. R., Rolf, M. M., McKay, S. D., Decker, J. E., Chapple, R. H., Kim, J. W., Taxis, T. M., Weaver, R. L., Schnabel, R. D., and Taylor, J. F. Genome-wide association analysis for quantitative trait loci influencing Warner-Bratzler shear force in five taurine cattle breeds. *Animal Genetics* 43, 6 (2012), 662–673.

- [47] Michenet, A., Barbat, M., Saintilan, R., Venot, E., and Phocas, F. Detection of quantitative trait loci for maternal traits using high-density genotypes of Blonde d'Aquitaine beef cattle. *BMC Genetics* 17, 1 (2016), 1–13.
- [48] Mömke, S., Fink, S., Wöhlke, A., Drögemüller, C., and Distl, O. Linkage of bilateral convergent strabismus with exophthalmus (BCSE) to BTA5 and BTA18 in German Brown cattle. *Animal Genetics* 39, 5 (2008), 544–549.
- [49] Morris, C. A., Bottema, C. D., Cullen, N. G., Hickey, S. M., Esmailizadeh, A. K., Siebert, B. D., and Pitchford, W. S. Quantitative trait loci for organ weights and adipose fat composition in Jersey and Limousin back-cross cattle finished on pasture or feedlot. *Animal Genetics* 41, 6 (2010), 589–596.
- [50] Mullen, M. P., Berry, D. P., Howard, D. J., Diskin, M. G., Lynch, C. O., Giblin, L., Kenny, D. A., Magee, D. A., Meade, K. G., and Waters, S. M. Single nucleotide polymorphisms in the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) gene are associated with performance in Holstein-Friesian dairy cattle. *Frontiers in Genetics* 2, FEB (2011), 1–9.
- [51] Neupane, M., Kiser, J. N., and Neibergs, H. L. Gene set enrichment analysis of SNP data in dairy and beef cattle with bovine respiratory disease. *Animal Genetics* 49, 6 (2018), 527–538.
- [52] Ning, C., Kang, H., Zhou, L., Wang, D., Wang, H., Wang, A., Fu, J., Zhang, S., and Liu, J. Performance Gains in Genome-Wide Association Studies for Longitudinal Traits via Modeling Time-varied effects. *Scientific Reports* 7, 1 (2017), 1–12.
- [53] Nkrumah, J. D., Sherman, E. L., Li, C., Marques, E., Crews, D. H., Bartusiak, R., Murdoch, B., Wang, Z., Basarab, J. A., and Moore, S. S. Primary genome scan to identify putative quantitative trait loci for feedlot growth rate, feed intake, and feed efficiency of beef cattle. *Journal of Animal Science* 85, 12 (2007), 3170–3181.
- [54] Oliveira, H. R., Cant, J. P., Brito, L. F., Feitosa, F. L., Chud, T. C., Fonseca, P. A., Jamrozik, J., Silva, F. F., Lourenco, D. A., and Schenkel, F. S. Genome-wide association for milk production traits and somatic cell score in different lactation stages of Ayrshire, Holstein, and Jersey dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 102, 9 (2019), 8159–8174.

- [55] Olsen, H. G., Gomez-Raya, L., Våge, D. I., Olsaker, I., Klungland, H., Svendsen, M., Ådnøy, T., Sabry, A., Klemetsdal, G., Schulman, N., Krämer, W., Thaller, G., Rønningen, K., and Lien, S. A genome scan for quantitative trait loci affecting milk production in Norwegian Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science* 85, 11 (2002), 3124–3130.
- [56] Plante, Y., Gibson, J. P., Nadesalingam, J., Mehrabani-Yeganeh, H., Lefebvre, S., Vandervoort, G., and Jansen, G. B. Detection of quantitative trait loci affecting milk production traits on 10 chromosomes in Holstein cattle. *Journal of Dairy Science* 84, 6 (2001), 1516–1524.
- [57] Poulsen, N. A., Rybicka, I., Larsen, L. B., Buitenhuis, A. J., and Larsen, M. K. Short communication: Genetic variation of riboflavin content in bovine milk. *Journal of Dairy Science* 98, 5 (2015), 3496–3501.
- [58] Raschia, M. A., Nani, J. P., Maizon, D. O., Beribe, M. J., Amadio, A. F., and Poli, M. A. Single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with milk yield in argentinean holstein and holstein x jersey cows. *Journal of Animal Science and Technology* 60, 1 (2018), 1–10.
- [59] Ríos, R. M., Castro, S. L., Moreno, D. J., Moncaleano, J. S., Santana, M. O., Barahona, R., and Ariza, B. F. Chromosomal 5 regions associated with growth traits in the Romosinuano creole cattle. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia* 57, 1 (2010), 35–47.
- [60] Russo, V., Fontanesi, L., Dolezal, M., Lipkin, E., Scotti, E., Zambonelli, P., Dall’Olio, S., Bigi, D., Davoli, R., Canavesi, F., Medugorac, I., Föster, M., Sölkner, J., Schiavini, F., Bagnato, A., and Soller, M. A whole genome scan for QTL affecting milk protein percentage in Italian Holstein cattle, applying selective milk DNA pooling and multiple marker mapping in a daughter design. *Animal Genetics* 43, SUPPL. 1 (2012), 72–86.
- [61] Saatchi, M., Beever, J. E., Decker, J. E., Faulkner, D. B., Freetly, H. C., Hansen, S. L., Yampara-Iquise, H., Johnson, K. A., Kachman, S. D., Kerley, M. S., Kim, J. W., Loy, D. D., Marques, E., Neibergs, H. L., Pollak, E. J., Schnabel, R. D., Seabury, C. M., Shike, D. W., Snelling, W. M., Spangler, M. L., Weaber, R. L., Garrick, D. J., and Taylor, J. F. QTLs associated with dry matter intake, metabolic

- mid-test weight, growth and feed efficiency have little overlap across 4 beef cattle studies. *BMC Genomics* 15, 1 (2014), 1–14.
- [62] Saatchi, M., Garrick, D. J., Tait, R. G., Mayes, M. S., Drewnoski, M., Schoonmaker, J., Diaz, C., Beitz, D. C., and Reecy, J. M. Genome-wide association and prediction of direct genomic breeding values for composition of fatty acids in Angus beef cattle a. *BMC Genomics* 14, 1 (2013), 1.
- [63] Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Thomsen, B., and Lund, M. S. Confirmation and fine-mapping of clinical mastitis and somatic cell score QTL in Nordic Holstein cattle. *Animal Genetics* 44, 6 (2013), 620–626.
- [64] Schnabel, R. D., Sonstegard, T. S., Taylor, J. F., and Ashwell, M. S. Whole-genome scan to detect QTL for milk production, conformation, fertility and functional traits in two US Holstein families. *Animal Genetics* 36, 5 (2005), 408–416.
- [65] Schopen, G. C., Koks, P. D., Van Arendonk, J. A., Bovenhuis, H., and Visker, M. H. Whole genome scan to detect quantitative trait loci for bovine milk protein composition. *Animal Genetics* 40, 4 (2009), 524–537.
- [66] Schrooten, C., Bink, M. C., and Bovenhuis, H. Whole genome scan to detect chromosomal regions affecting multiple traits in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 87, 10 (2004), 3550–3560.
- [67] Seidenspinner, T., Bennewitz, J., Reinhardt, F., and Thaller, G. Need for sharp phenotypes in QTL detection for calving traits in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 126, 6 (2009), 455–462.
- [68] Snelling, W. M., Allan, M. F., Keele, J. W., Kuehn, L. A., McDanel, T., Smith, T. P., Sonstegard, T. S., Thallman, R. M., and Bennett, G. L. Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle. *Journal of Animal Science* 88, 3 (2010), 837–848.
- [69] Spelman, R. J., Huisman, A. E., Singireddy, S. R., Coppieters, W., Arranz, J., Georges, M., and Garrick, D. J. Short communication: Quantitative trait loci analysis on 17 nonproduction traits in the New Zealand dairy population. *Journal of Dairy Science* 82, 11 (1999), 2514–2516.

- [70] Strillacci, M. G., Frigo, E., Schiavini, F., Samoré, A. B., Canavesi, F., Vevey, M., Cozzi, M. C., Soller, M., Lipkin, E., and Bagnato, A. Genome-wide association study for somatic cell score in Valdostana Red Pied cattle breed using pooled DNA. *BMC Genetics* 15, 1 (2014).
- [71] Sun, C., VanRaden, P. M., Cole, J. B., and O’Connell, J. R. Improvement of prediction ability for genomic selection of dairy cattle by including dominance effects. *PLoS ONE* 9, 8 (2014).
- [72] Thomasen, J. R., Guldbrandtsen, B., Sørensen, P., Thomsen, B., and Lund, M. S. Quantitative trait loci affecting calving traits in Danish Holstein cattle. *Journal of Dairy Science* 91, 5 (2008), 2098–2105.
- [73] Viitala, S., Szyda, J., Blott, S., Schulman, N., Lidauer, M., Mäki-Tanila, A., Georges, M., and Vilkki, J. The role of the bovine growth hormone receptor and prolactin receptor genes in milk, fat and protein production in Finnish Ayrshire dairy cattle. *Genetics* 173, 4 (2006), 2151–2164.
- [74] Wang, X., Ma, P., Liu, J., Zhang, Q., Zhang, Y., Ding, X., Jiang, L., Wang, Y., Zhang, Y., Sun, D., Zhang, S., Su, G., and Yu, Y. Genome-wide association study in Chinese Holstein cows reveal two candidate genes for somatic cell score as an indicator for mastitis susceptibility. *BMC Genetics* 16, 1 (2015), 1–9.
- [75] Weller, J. I., Bickhart, D. M., Wiggans, G. R., Tooker, M. E., O’Connell, J. R., Jiang, J., Ron, M., and VanRaden, P. M. Determination of quantitative trait nucleotides by concordance analysis between quantitative trait loci and marker genotypes of US Holsteins. *Journal of Dairy Science* 101, 10 (2018), 9089–9107.
- [76] Wu, X., Lund, M. S., Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Sun, D., Zhang, Q., and Su, G. Association analysis for udder health based on SNP-panel and sequence data in Danish Holsteins. *Genetics Selection Evolution* 47, 1 (2015), 1–14.